

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①⑪ N° de publication :  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction).

**2.193.611**

②① N° d'enregistrement national  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

**73.27020**

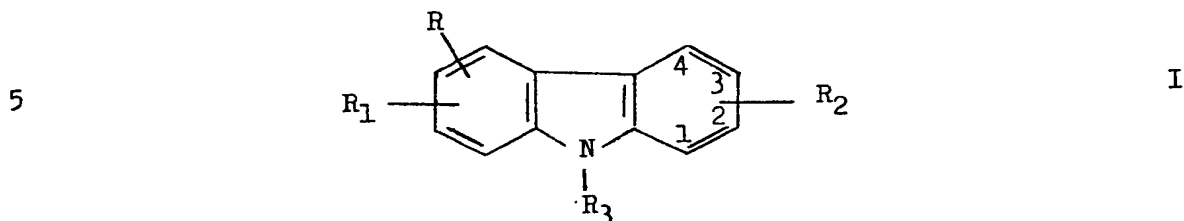
## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

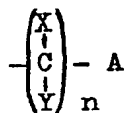
- ②② Date de dépôt ..... 24 juillet 1973, à 15 h 4 mn.  
④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 8 du 22-2-1974.
- ⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 b 27/00/C 07 d 27/68.
- ⑦① Déposant : F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE SOCIÉTÉ ANONYME, résidant en Suisse.
- ⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①
- ⑦④ Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Paillet, Martin & Schrimpf.
- ⑤④ Carbazols utiles comme médicaments.
- ⑦② Invention de : Leo Berger et Alfred John Corraz.
- ③③ ③② ③① Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le  
24 juillet 1972, n. 274.142 aux noms de Leo Berger et Alfred John Corraz.*

# M50018  
#112

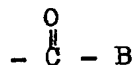
La présente invention concerne des carbazols de formule générale :



- 10 dans laquelle R est de l'hydrogène, un halogène ou un groupe hydroxy, cyano, alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, acyle, benzyloxy, alcoyl(inférieur)thio, trifluorométhyle, carboxy, carbo-alcoxy inférieur, nitro, amino, mono- ou dialcoyl(inférieur)amino, sulfamoyle, dialcoyl(inférieur)
- 15 sulfamoyle ou difluorométhylsulfonyle, R<sub>1</sub> est un halogène ou un groupe hydroxy, cyano, alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, acyle, acylamido, benzyloxy, alcoyl(inférieur)thio, trifluorométhyle, carboxy, carbo-alcoxy inférieur, nitro, amino, mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino, sulfamoyle, dialcoyl(inférieur)sulfamoyle ou difluorométhylsulfonyle,
- 20 ou bien R forme avec un R<sub>1</sub> voisin un groupe alcoylènedioxy, R<sub>2</sub> est un groupe



- 25 dans lequel A est un groupe cyano, hydroxy, alcoxy inférieur, amino-alcoxy inférieur, mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur ou un groupe



- 30 dans lequel B est un groupe hydroxy, carboxy, alcoxy inférieur, amino, hydroxyamino, mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino, amino-alcoxy inférieur, ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur, Y et X sont de l'hydrogène ou un alcoyle inférieur, n est un nombre entier de 1 à 7 et R<sub>3</sub> est de l'hydrogène, ou un
- 35 groupe alcoyle inférieur, acyle, halo-acyle, carboxy-alcoyle inférieur, alcoyl(inférieur) carbonyl-alcoyle inférieur, aralcoyle ou haloaralcoyle, ou bien, dans le cas où R, X et R<sub>3</sub> sont de l'hydrogène, Y un alcoyle inférieur et B un hydroxy ou un alcoxy inférieur, R<sub>1</sub> est de l'hydrogène, dans le cas où R ou R<sub>1</sub>

est un groupe carboxy et/ou dans le cas où B est un hydroxy ou un carboxy, les sels de ces carbazols avec des bases, et, dans le cas où R ou R<sub>1</sub> est un groupe amino ou mono- ou di-alcoyl (inférieur)amino et/ou B ou A est un groupe aminoalcoxy inférieur ou mono- ou dialcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur, les sels d'addition d'acides de ces carbazols.

L'invention concerne en outre un procédé de préparation des composés de formule I et de leurs sels.

Les carbazols de formule I et leurs sels pharmaceutiquement utilisables sont actifs comme agents anti-inflammatoires, analgésiques et anti-rhumatismaux.

Les sels non pharmaceutiquement utilisables peuvent être transformés, de façon en soi connue, en les composés de formule I ou en leurs sels pharmaceutiquement utilisables.

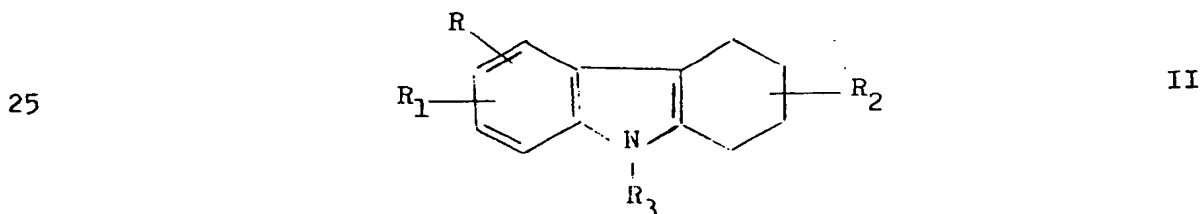
Dans le cadre de la présente invention, l'expression "alcoyle inférieur" désigne des groupes hydrocarbonés à chaîne droite ou ramifiée comportant 1 à 7 atomes de carbone, comme par exemple les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert.-butyle, néopentyle, pentyle, heptyle et analogues. L'expression "alcoxy inférieur" signifie des groupes étherifiés par un alcoyle inférieur dans lesquels le groupe alcoyle inférieur a la signification précédente, comme par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, pentoxy et analogues. L'expression "alcoyl(inférieur)thio" désigne des groupes thioalcoyle inférieur dans lesquels le groupe alcoyle inférieur a la signification précédente, comme par exemple méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, pentylthio et analogues. Le terme "halogène" englobe tous les halogènes, c'est-à-dire/le chloré, le fluor, et l'iode, le brome et le chlore étant préférés. L'expression "aryle" désigne le groupe phényle ou le groupe phényle substitué par l'un des radicaux suivants : halogène, trifluorométhyle, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, nitro, amino, alcoyl(inférieur)amino et di-alcoyl(inférieur)amino. L'expression "aralcoyle" signifie un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié dans lequel l'un ou plusieurs des atomes d'hydrogène est remplacé par un groupe aryle. L'expression "acyle" signifie un groupe alcanoyale comportant 1 à 7 atomes de carbone dérivant d'un acide carboxylique aliphatique, comme par exemple les groupes formyle, acétyle, propionyle et analogues,

ou un groupe aroyle qui dérive d'un acide carboxylique aromatique, comme par exemple le groupe benzoyle et analogues. L'expression "alcoylène inférieur) désigne un groupe alcoylène ayant 1 à 7 atomes de carbone, à chaîne droite ou ramifiée, comme par exemple les groupes méthylène, éthylène, propylène, méthylméthylène et analogues. Parmi les groupes alcoylènedioxy inférieur, on préfère le groupe méthylènedioxy et analogues.

Des exemples de groupes mono-alcoyl(inférieur) amino sont les groupes méthylamino, éthylamino et analogues.

Des exemples de groupes di-alcoyl(inférieur)amino sont les groupes diméthylamino, diéthylamino et analogues. Des exemples de groupes aminoalcoxy inférieur sont les groupes aminométhoxy, aminoéthoxy et analogues. Des exemples de groupes mono-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur sont les groupes méthylamino-méthoxy, éthylaminoéthoxy et analogues. Des exemples de groupes di-alcoyl(inférieur)-amino-alcoxy inférieur sont les groupes diméthylaminométhoxy, diéthylaminoéthoxy et analogues. Des exemples de groupes di-alcoyl(inférieur)-sulfamoyle sont les groupes diméthylsulfamoyle et diéthylsulfamoyle et analogues.

Les composés de formule I et leurs sels peuvent être obtenus par un procédé qui est caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule générale



dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification précédente, avec un agent d'aromatisation,

- en ce que, pour obtenir un ester de formule I dans laquelle R ou R<sub>1</sub> est un groupe carboalcoxy inférieur ou B un groupe alcoxy inférieur, on estérifie un acide obtenu de formule I dans laquelle R ou R<sub>1</sub> est un carboxy ou B un hydroxy,

35 - en ce que, pour obtenir un acide de formule I dans laquelle R ou R<sub>1</sub> est un carboxy, R<sub>3</sub> est un carboxy-alcoyle inférieur, ou B est un hydroxy, on hydrolyse un ester obtenu de formule I, dans laquelle R ou R<sub>1</sub> est un groupe carbo-alcoxy inférieur, R<sub>3</sub> un

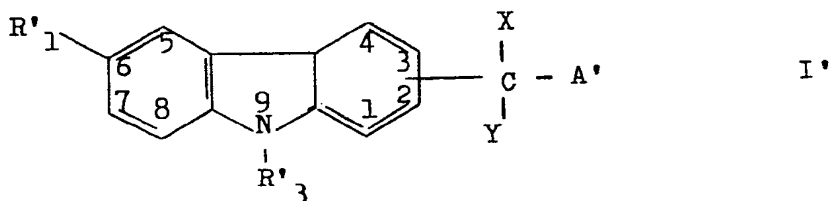
- un groupe alcoxy(inférieur)carbonyl-alcoyle inférieur ou B un alcoxy inférieur,
- en ce que, si on le désire, dans un composé de formule I obtenu dans lequel  $R_3$  est un atome d'hydrogène, on transforme cet atome
  - 5 en un groupe acyle ou alcoxy(inférieur)carbonyl-alcoyle inférieur,
  - en ce que, pour obtenir un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  est un groupe amino, on fait réagir avec un acide minéral un composé de formule I obtenu dans lequel  $R_1$  est un groupe acylamido,
  - 10 - en ce que, pour obtenir un composé de formule I dans laquelle R ou  $R_1$  est un groupe dialcoyl(inférieur)amino, on alcoyle un composé de formule I obtenu dans lequel R ou  $R_1$  est un groupe amino,
  - en ce que, pour obtenir un composé de formule I dans laquelle R,  $R_1$  ou A est un hydroxy, on hydrolyse un éther de formule I
  - 15 obtenu dans lequel R,  $R_1$  ou A est un alcoxy inférieur,
  - en ce que, si on le désire, dans un composé de formule I obtenu dans lequel A est un groupe hydroxy, on transforme ce groupe en un groupe alcoxy inférieur, amino-alcoxy inférieur ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur,
  - 20 - en ce que, pour obtenir un alcool de formule I, dans laquelle A est un hydroxy, on réduit un ester de formule I obtenu, dans lequel B est un alcoxy inférieur,
  - en ce que, si on le désire, dans un acide de formule I obtenu dans lequel B est un hydroxy, ou dans un de ses sels avec une
  - 25 base, on transforme le groupe B en en un groupe amino-alcoxy inférieur ou mono- ou di- alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur,
  - en ce que, pour obtenir un isomère optiquement actif d'un composé de formule I, on sépare un racémate de formule I obtenu en les isomères optiquement actifs et on isole l'isomère désiré,
  - 30 - et en ce que, pour obtenir un sel d'un composé de formule I, dans lequel R ou  $R_1$  est un carboxy et/ou B est un hydroxy ou un carboxy ou dans lequel R ou  $R_1$  est un groupe amino ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino et/ou B ou A est un groupe amino-alcoxy (inférieur) ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy infé-
  - 35 rieur, on fait réagir un tel composé de formule I avec une base ou un acide.

Les composés préférentiels de formule I sont ceux dans lesquels A est un groupe cyano, hydroxy, alcoxy inférieur ou

$$- \underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{B},$$

en particulier ceux dans lesquels  $n$  est égal à 1, A ou B est un hydroxy, R est de l'hydrogène et/ou  $R_1$  un halogène.

D'autres carbazols préférés dans le cadre de la présente invention sont ceux de formule



dans laquelle A' est un groupe carboxy ou hydroxyméthyle,  $R'_1$  est un halogène ou un groupe alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur,  $R'_3$  est de l'hydrogène ou un alcoyle inférieur et X et Y ont la signification précédente,

dans le cas où X et Y sont différents, les énantiomères de ces carbazols et les sels des composés de formule I' avec des bases.

Des composés préférentiels de formule I' sont ceux dans lesquels  $R'_1$  est un halogène et/ou  $R'_3$  est de l'hydrogène.

D'autres composés préférentiels sont les 2-carboxyméthyl-carbazols de formule I'.

Des composés préférentiels de formule I, sont :  
 le racémate de l'acide 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique,  
 acide (+) 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique,  
 acide (-) 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique,  
 2-(6-chloro-2-carbazolyl)-propanol,  
 (+) 2-(6-chloro-2-carbazolyl)-propanol,  
 (-) 2-(6-chloro-2-carbazolyl)-propanol,  
 acide 6-chloro-carbazol-2-acétique et  
 acide 6-chloro-9-méthyl-carbazol-1-acétique.

Comme exemples de composés de formule I, on peut citer les dérivés suivants :

acide 6-chloro-carbazol-1-acétique,  
 6-chloro-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
 acide 6-méthyl-carbazol-3-acétique,  
 acide 6-méthoxy-carbazol-4-acétique,  
 acide 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-1-acétique,  
 acide 9-(4-chlorobenzyl)-6-méthoxy-carbazol-2-acétique,

- acide 6-nitro-carbazol-3-acétique,  
acide 7-chloro-carbazol-4-acétique,  
acide 6-chloro-carbazol-2-acétique,  
6-chloro-carbazol-3-acétate d'éthyle,  
5 acide 6-méthyl-carbazol-4-acétique,  
acide 6-méthoxy-carbazol-1-acétique,  
acide 6-chloro- $\Delta$ -méthyl-carbazol-2-acétique,  
acide 9-(4-chlorobenzyl)-6-méthoxy-carbazol-3-acétique,  
acide 6-nitro-carbazol-4-acétique,  
10 acide 7-chloro-carbazol-1-acétique,  
acide 6-chloro-carbazol-3-acétique,  
6-chloro-carbazol-4-acétate d'éthyle,  
acide 6-méthyl-carbazol-1-acétique,  
acide 6-méthoxy-carbazol-2-acétique,  
15 acide 6-chloro- $\Delta$ -méthyl-carbazol-3-acétique,  
acide 9-(4-chlorobenzyl)-6-méthoxy-carbazol-4-acétique,  
acide 6-nitro-carbazol-1-acétique,  
acide 7-chloro-carbazol-2-acétique,  
acide 6-chloro-carbazol-4-acétique,  
20 acide 6-chloro-carbazol-1-acétate d'éthyle,  
acide 6-méthyl-carbazol-2-acétique,  
acide 6-méthoxy-carbazol-3-acétique,  
acide 6-chloro- $\Delta$ -méthyl-carbazol-4-acétique,  
acide 9-(4-chlorobenzyl)-6-méthoxy-carbazol-1-acétique,  
25 acide 6-nitro-carbazol-2-acétique,  
acide 7-chloro-carbazol-3-acétique,  
acide 7-méthyl-carbazol-1-acétique,  
acide 8-chloro-carbazol-2-acétique,  
acide 6-fluoro-carbazol-3-acétique,  
30 acide 6-bromo-carbazol-4-acétique,  
acide 6,7-dichloro-carbazol-1-acétique,  
acide 5,6-dichloro-carbazol-2-acétique,  
acide 6-trifluorométhyl-carbazol-3-acétique,  
acide 6-chloro-7-méthyl-carbazol-4-acétique,  
35 acide 6-chloro-5-méthyl-carbazol-1-acétique,  
acide 9-méthyl-carbazol-2-acétique,  
acide 7,8-dichloro-carbazol-3-acétique,  
acide 6-sulfamoylcarbazol-4-acétique,

- acide 6-difluorométhylsulfonyl-carbazol-1-acétique,  
2-(6-chloro-2-carbazolyl)-propanol-2-diméthylamino-  
éthyléter racémique,  
acide 6-carbéthoxy-carbazol-2-acétique,  
5 acide 5-chloro-6-sulfamoylcarbazol-3-acétique,  
6-chloro-9-(p-chlorobenzoyl)-carbazol-4-acétate d'éthyle,  
acide 9-benzoyl-6-chloro-carbazoyl-1-acétique,  
7-méthyl-carbazol-2-acétique,  
acide 8-chloro-carbazol-3-acétique,  
10 acide 6-fluoro-carbazol-4-acétique,  
acide 6-bromo-carbazol-1-acétique,  
acide 6,7-dichloro-carbazol-2-acétique,  
acide 5,6-dichloro-carbazol-3-acétique,  
acide 6-trifluorométhyl-carbazol-4-acétique,  
15 acide 6-chloro-7-méthyl-carbazol-1-acétique,  
acide 6-chloro-5-méthyl-carbazol-2-acétique,  
acide 9-méthyl-carbazol-3-acétique,  
acide 7,8-dichloro-carbazol-4-acétique,  
acide 6-sulfamoylcarbazol-1-acétique,  
20 acide 6-difluorométhylsulfonyl-carbazol-2-acétique,  
acide 6-carbéthoxy-carbazol-3-acétique,  
acide 5-chloro-6-sulfamoylcarbazol-4-acétique,  
acide 6-chloro-9-(p-chlorobenzoyl)-carbazol-1-acétate d'éthyle,  
acide 9-benzoyl-6-chloro-carbazol-2-acétique,  
25 acide 7-méthyl-carbazol-3-acétique,  
acide 8-chloro-carbazol-4-acétique,  
acide 6-fluoro-carbazol-1-acétique,  
acide 6-bromo-carbazol-2-acétique,  
2-(6-chloro-2-carbazolyl)-propanol-méthyl-éter racémique.  
30 acide 6,7-dichloro-carbazol-3-acétique,  
acide 5,6-dichloro-carbazol-4-acétique,  
acide 6-trifluorométhyl-carbazol-1-acétique,  
acide 6-chloro-7-méthyl-carbazol-2-acétique,  
acide 6-chloro-5-méthyl-carbazol-3-acétique,  
35 acide 9-méthyl-carbazol-4-acétique,  
acide 7,8-dichlorocarbazol-1-acétique,  
acide 6-sulfamoylcarbazol-2-acétique,  
acide 6-difluorométhylsulfonyl-carbazol-3-acétique,  
acide 6-carbéthoxy-carbazol-4-acétique,



- acide 5-chloro-6-sulfamoylcarbazol-1-acétique,  
acide 6-chloro-9-(p-chlorobenzoyl)-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
acide 9-benzoyl-6-chloro-carbazol-3-acétique,  
acide 7-méthyl-carbazol-4-acétique,  
5 acide 8-chloro-carbazol-1-acétique,  
acide 6-fluoro-carbazol-2-acétique,  
acide 6-bromo-carbazol-3-acétique,  
acide 6,7-dichloro-carbazol-4-acétique,  
acide 5,6-dichloro-carbazol-1-acétique,  
10 acide 6-trifluorométhyl-carbazol-2-acétique,  
acide 6-chloro-7-méthyl-carbazol-3-acétique,  
acide 6-chloro-5-méthyl-carbazol-4-acétique,  
acide 9-méthyl-carbazol-1-acétique,  
acide 7,8-dichloro-carbazol-2-acétique,  
15 acide 6-sulfamoylcarbazol-3-acétique,  
acide 6-difluorométhylsulfonyl-carbazol-4-acétique,  
acide 6-carbéthoxy-carbazol-1-acétique,  
acide 5-chloro-6-sulfamoylcarbazol-2-acétique,  
6-chloro-9-(p-chlorobenzoyl)-carbazol-3-acétate d'éthyle  
20 acide-9-benzoyl-6-chloro-carbazol-4-acétique,  
acide 6-diméthylsulfamoyl-carbazol-1-acétique,  
acide 6-méthylthio-carbazol-2-acétique,  
acide 6-benzyloxy-carbazol-3-acétique,  
acide 6-cyano-carbazol-4-acétique,  
25 acide 6-carboxy-carbazol-1-acétique,  
acide 6-éthyl-carbazol-2-acétique,  
acide 6,7-méthylènedioxy-carbazol-3-acétique,  
acide 6-acétyl-carbazol-4-acétique,  
acide 6-iodo-carbazole-1-acétique,  
30 6-chloro-carbazol-2-acétate de diméthylaminoéthyle,  
acide 6,9-diméthyl-carbazol-3-acétique,  
chlorhydrate de 6-chloro-carbazol-4-acétate de diméthylaminoéthyle  
6-chloro-N,N-diméthyl-carbazol-1-acétamide,  
6-méthyl-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
35 acide 6-hydroxy-carbazol-3-acétique,  
acide 6-diméthylsulfamoyl-carbazol-2-acétique,  
acide 6-méthylthio-carbazol-3-acétique,  
acide 6-benzyloxy-carbazol-4-acétique,

- acide 6-cyano-carbazol-1-acétique,  
acide 6-carboxy-carbazol-2-acétique,  
acide 6-éthyl-carbazol-3-acétique,  
acide 6,7-méthylènedioxy-carbazol-4-acétique,  
5 acide 6-acétyl-carbazol-1-acétique,  
acide 6-iodocarbazol-2-acétique,  
acide 6-chloro-carbazol-3-acétate de diméthylaminoéthyle,  
acide 6,9-diméthyl-carbazol-4-acétique,  
chlorhydrate de 6-chloro-carbazol-1- d'acétate de diméthylamino-  
10 éthyle,  
6-chloro-N,N-diméthyl-carbazol-2-acétamide,  
6-méthyl-carbazol-3-acétate d'éthyle,  
acide 6-hydroxy-carbazol-4-acétique,  
acide 6-diméthylsulfamoyl-carbazol-3-acétique,  
15 acide 6-méthylthio-carbazol-4-acétique,  
acide 6-benzyloxy-carbazol-1-acétique,  
acide 6-cyano-carbazol-2-acétique,  
acide 6-carboxy-carbazol-3-acétique,  
acide 6-éthyl-carbazol-4-acétique,  
20 acide 6,7-méthylènedioxy-carbazol-1-acétique,  
acide 6-acétyl-carbazol-2-acétique,  
acide 6-iodo-carbazol-3-acétique,  
6-chloro-carbazol-4-acétate de diméthylaminoéthyle,  
acide 6,9-diméthyl-carbazol-1-acétique,  
25 chlorhydrate 6-chloro-carbazol-2-acétate de diméthylaminoéthyl,  
6-chloro-N,N-diméthyl-carbazol-3-acétamide,  
6-méthyl-carbazol-4-acétate d'éthyle,  
acide 6-hydroxy-carbazol-1-acétique,  
acide 6-diméthylsulfamoyl-carbazol-4-acétique,  
30 acide 6-méthylthio-carbazol-1-acétique,  
acide 6-benzyloxy-carbazol-2-acétique,  
acide 6-cyano-carbazol-3-acétique,  
acide 6-carboxy-carbazol-4-acétique,  
acide 6-éthyl-carbazol-1-acétique,  
35 acide 6,7-méthylènedioxy-carbazol-2-acétique,  
acide 6-acétyl-carbazol-3-acétique,  
acide 6-iodo-carbazol-4-acétique,  
acide 6-chloro-carbazol-1-acétate de diméthylaminoéthyle,  
acide 6,9-diméthyl-carbazol-2-acétique,

- chlorhydrate de 6-chloro-carbazol-3-acétate de-diméthylamino-éthyle,  
6-chloro-N,N-diméthyl-carbazol-4-acétamide,  
6-méthyl-carbazol-1-acétate d'éthyle,  
5 acide 6-hydroxy-carbazol-2-acétique,  
7-chloro-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
8-chloro-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
6-bromo-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
6-méthyl-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
10 7-chloro-carbazol-3-acétate d'éthyle,  
6-chloro-9-benzyl-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
6-chloro-9-méthyl-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
6-chloro- $\alpha$ ,9-diméthyl-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
6-acétamidocarbazol-2-acétate d'éthyle,  
15 6-méthyl-9-benzyl-carbazol-1-acétate d'éthyle,  
6-chloro-9-méthyl-carbazol-1-acétate d'éthyle,  
6-chloro-carbazol-2-propionate d'éthyle,  
6-chloro- $\alpha$ , $\alpha$ -diméthyl-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
6-chloro-carbazol-1-acétate d'éthyle,  
20 6-chloro-carbazol-4-acétate d'éthyle,  
6-trifluorométhyl-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
7,8-dichloro-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
5,6-dichloro-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
6-méthylthio-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
25 6-carbéthoxy-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
6-fluoro-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
 $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
 $\alpha$ -méthyl-carbazol-3-acétate d'éthyle,  
6-N,N-diméthylsulfamoyl-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
30 6-cyano-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
6,7-dichloro-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
6-nitro-carbazol-2-acétate d'éthyle,  
et analogues.

- Les composés de formule II peuvent, par réaction  
35 avec un agent d'aromatisation, par exemple le p-chloranil, l'o-chloranil, la 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone, le soufre, le palladium sur noir, l'oxyde de plomb et analogues, être transformés en le composé correspondant de formule I. Cette réaction

est conduite convenablement en présence d'un solvant, par exemple le xylène, le benzène, le toluène, le quinoléine, le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide. L'aromatisation peut être effectuée à une température comprise entre environ la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel, de préférence à la température de reflux du mélange réactionnel. Les composés de formule I peuvent être isolés de façon en soi connue à partir du mélange réactionnel, par exemple par filtration.

Un acide de formule I, dans lequel par exemple  $R_2$  est un carboxy, peut être transformé par un ester de façon en soi connue. On peut ainsi par exemple faire réagir (a) un acide de formule I avec un alcool, par exemple le méthanol, l'éthanol, le propanol et analogues, en présence d'un catalyseur acide, par exemple un acide halohydrique, comme l'acide chlorhydrique ou bromhydrique ou analogues, à une température comprise entre environ la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel, ou (b) un sel de métal alcalin d'un acide de formule I, par exemple le sel de sodium, avec un halogénure d'alcyle éventuellement substitué, de façon en soi connue, par exemple dans un solvant inerte, par exemple le benzène, le toluène, le diméthylformamide et analogues, à une température comprise entre environ la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel.

Un acide de formule I dans lequel  $R_3$  est de l'hydrogène peut, de façon en soi connue, être acylé à l'atome d'azote indolique. C'est ainsi qu'un tel acide peut par exemple être traité avec le 1,1-carbonyl-diimidazol dans un solvant comme par exemple le tétrahydrofuranne ou analogues à une température comprise entre environ la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel. On fait alors réagir le produit obtenu avec le tert.-butanol en présence d'une quantité catalytique de tert.-butoxyde de sodium. L'ester tert.-butylique obtenu est alors traité avec un halogénure ou un anhydride d'un acide organique, par exemple un halogénure d'acide carboxylique, par exemple un halogénure d'acétyle, ou un anhydride d'acide alcane-carboxylique, par exemple l'anhydride acétique, de façon en soi connue, par exemple à une température comprise entre la tempéra-

ture ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel, ce qui donne l'ester N-acylé correspondant. Par pyrolyse de cet ester dans un solvant inerte à point d'ébullition élevé, par exemple une huile minérale ou analogues, vers 160° on obtient

5 l'acide N-acylé correspondant.

Un composé de formule I dans lequel  $R_3$  est un radical alcoxy(inférieur)carbonyl-alcoyle inférieur ou acyle, peut être obtenu de façon en soi connue à partir du composé correspondant de formule I dans lequel  $R_3$  est de l'hydrogène, par exemple

10 par réaction avec un halogénure d'alcoxy(inférieur)carbonyl-alcoyle inférieur, comme par exemple le chloroacétate d'éthyle dans un solvant organique inerte, comme par exemple le diméthylformamide, en présence d'un carbonate de métal alcalin, comme par exemple le carbonate de potassium, ou par réaction d'un sel de

15 métal alcalin (sur l'azote) de l'indol avec le chlorocarbonate d'éthyle dans le diméthylformamide. Le sel de sodium ci-dessus peut être obtenu de façon en soi connue au moyen d'hydrure ou d'amidure de sodium dans un solvant inerte.

Un composé de formule I dans lequel R ou  $R_1$

20 est un amino peut être transformé de façon en soi connue en le composé correspondant de formule I dans lequel R ou  $R_1$  est un groupe dialcoylamino, par exemple au moyen d'hydrogène sous une pression d'environ 1 atmosphère jusqu'à plusieurs atmosphères, et d'un catalyseur, par exemple le nickel Raney, ainsi que d'un

25 aldéhyde aliphatique, comme par exemple le formaldéhyde, à une température comprise entre environ la température ambiante et environ 100°C dans un solvant, comme par exemple un alcool, tel que le méthanol, l'éthanol et analogues.

Un composé de formule I dans lequel R,  $R_1$  ou A

30 est un alcoxy peut être transformé de façon en soi connue en le composé correspondant dans lequel R,  $R_1$  ou A est un hydroxy. On peut par exemple faire réagir un composé de formule I contenant un groupe alcoxy, avec un acide minéral, par exemple un acide halohydrique, comme l'acide bromhydrique ou analogue, dans un

35 solvant, par exemple un alcool, comme par exemple l'éthanol, le propanol ou analogues, à une température comprise entre environ la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel. La réaction peut aussi être effectuée avec un acide

de Lewis, par exemple le tribromure d'aluminium, le trifluorure de bore, le tétrachlorure d'étain ou analogues, dans un solvant par exemple le benzène, le toluène, le diméthylformamide et analogues.

5                   Un alcool de formule I, par exemple un alcool de formule I obtenu à partir d'un alcool de formule II correspondant dans lequel A est un hydroxy, peut être transformé de façon en soi connue en le composé correspondant de formule I dans lequel A est un groupe alcoxy inférieur, amino-alcoxy inférieur ou mono- ou di-  
10                   alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur. On peut ainsi, par exemple traiter un alcool de formule I dans lequel A est un hydroxy, avec un métal alcalin et faire réagir le composé obtenu avec un halogénure de formule RX dans laquelle X est un halogène et R un radical alcoyle inférieur, amino-alcoyle inférieur ou mono- ou  
15                   di-alcoyl(inférieur)amino-alcoyle inférieur, de façon en soi connue.

                  Un composé de formule I dans lequel R ou  $R_1$  est un groupe carbo-alcoxy inférieur ou B est un alcoxy inférieur, peut de façon en soi connue, être hydrolysé en le composé correspondant  
20                   de formule I dans lequel R ou  $R_1$  est un carboxy ou B est un hydroxy, par exemple avec un hydroxyde de métal alcalin, par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium ou analogues, en présence d'un solvant, par exemple un alcanol, comme par exemple le méthanol, l'éthanol ou analogues. L'hydrolyse peut être conduite à une  
25                   température comprise entre environ la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel, de préférence à la température de reflux du mélange réactionnel. Le composé de formule I peut être isolé du mélange réactionnel de façon en soi connue.

30                   Un ester de formule I peut être transformé de façon en soi connue en l'alcool de formule I correspondant, dans lequel par exemple A est un hydroxy, par exemple par réaction avec un agent, comme par exemple l'hydruide de lithium aluminium, à une température comprise entre environ la température ambiante et la  
35                   température de reflux du mélange réactionnel. L'alcool formé peut être alors isolé du mélange réactionnel de façon en soi connue.

Un composé de formule I dans lequel  $R_1$  est un groupe acylamido, peut être transformé de façon en soi connue en le composé correspondant de formule I dans lequel  $R_1$  est un groupe amino, par exemple par traitement avec un acide anorganique, comme par exemple un acide halohydrique, par exemple l'acide chlorhydrique ou analogue.

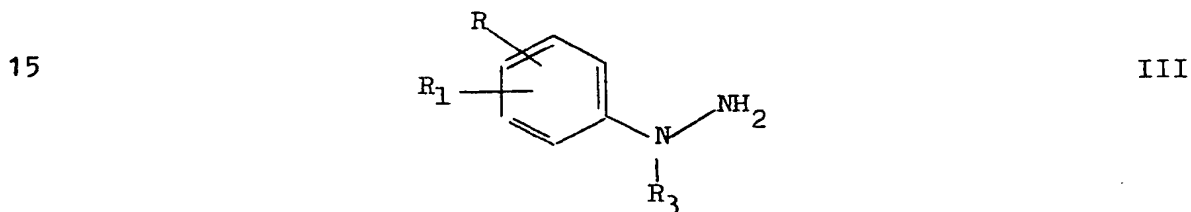
Un acide de formule I, par exemple un composé de formule I dans lequel B est un hydroxy ou un sel d'un tel acide avec une base peut de façon en soi connue, être transformé en un composé de formule I dans laquelle B est un groupe amino-alcoxy inférieur ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur, par exemple par réaction avec un halogénure d'amino-alcoyle inférieur ou un halogénure de mono- ou di-alcoyl(inférieur) aminoalcoyle inférieur, par exemple le chlorure d'aminoéthyle, le bromure de méthylaminoéthyle, le chlorure de diéthylaminométhyle et analogues, ce qui donne le produit désiré. La température à laquelle on effectue la réaction n'est pas critique. De façon convenable on opère à une température comprise entre environ la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel. On opère de préférence dans un solvant polaire, comme par exemple le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou analogues. Le rapport des réactifs n'est pas critique, il est cependant avantageux d'opérer dans un rapport de 1 : 1.

Les composés de formule I, dans lesquels R ou  $R_1$  est un carboxy et/ou B est un hydroxy ou carboxy, forment des sels avec les bases pharmaceutiquement utilisables. Des exemples de telles bases sont les hydroxydes de métaux alcalins, par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium, les hydroxydes de métaux alcalins, par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium, les hydroxydes de métaux alcalino-terreux, par exemple l'hydroxyde de calcium ou de baryum, les alcoxydes de sodium, par exemple l'éthanolate de sodium ou de potassium et analogues, les bases organiques, par exemple la pipéridine, la diéthanolamine, la N-méthyl-glucamine et analogues. On peut aussi préparer les sels d'aluminium des composés de formule I.

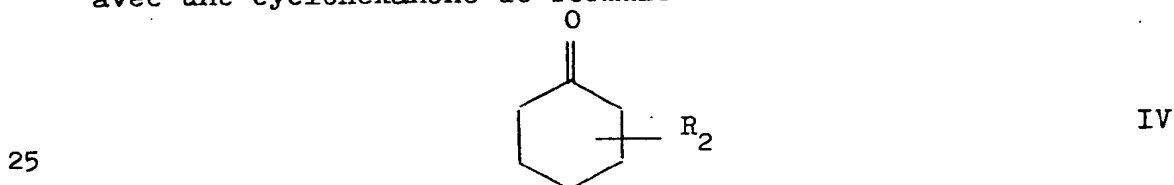
Les composés de formule I dans lesquels X et Y sont différents se présentent normalement sous forme de mélanges racémiques. La séparation de ces racémates en les isomères optiquement actifs peut être effectuée au moyen de procédés connus.

Certains mélanges racémiques peuvent par exemple précipiter sous forme d'eutectiques et être ensuite séparés. La séparation chimique est cependant préférée. Dans ce cas il se forme à partir du mélange racémique des diastéréomères avec un agent de scission optiquement actif, comme par exemple une base optiquement active, comme la d- $\alpha$ -méthylbenzylamine, qui peut réagir avec un groupe carboxyle. Les diastéréomères formés sont séparées par cristallisation sélective et finalement transformés en les isomères optiques correspondants. La présente invention concerne aussi bien les racémates des composés de formule I que leurs isomères optiquement actifs.

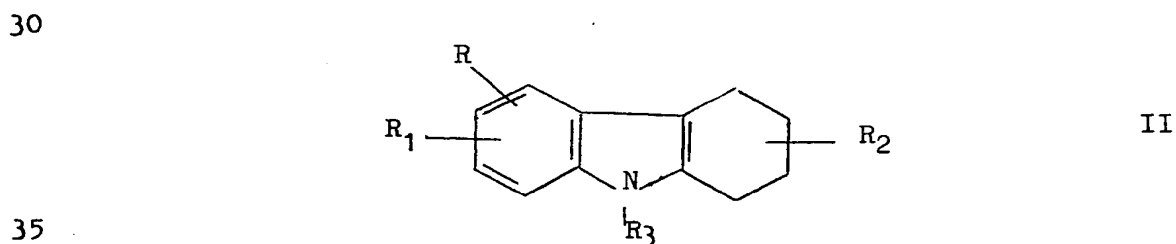
Les composés de départ de formule II peuvent être préparés par exemple en faisant réagir une hydrazine de formule



20 dans laquelle R, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification précédente, avec une cyclohexanone de formule



dans laquelle R<sub>2</sub> a la signification précédente, ce qui conduit à un composé de formule





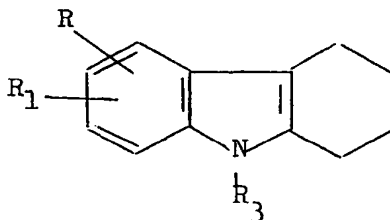
dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification précédente.

Les composés de formule III et IV sont connus ou peuvent être préparés de façon en soi connue.

- 5 La réaction de l'hydrazine de formule III avec la cyclohexanone de formule IV peut être conduite à une température comprise entre environ la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel, de préférence à la température de reflux du mélange réactionnel, en présence d'un solvant, par exemple en présence d'eau, d'un alcool inférieur, par exemple
- 10 le méthanol, l'éthanol ou analogues, d'acide acétique ou formique, d'hexane, de dioxanne, de benzène, de toluène, de diméthylformamide et analogues, et en présence d'un agent de condensation acide, comme on en emploie usuellement dans la synthèse de l'indol selon Fischer, par exemple l'acide chlorhydrique, sulfurique ou
- 15 phosphorique, le chlorure de zinc, le chlorure de cuivre, le trifluorure de bore et analogues ou un mélange de ceux-ci. Le rapport des quantités de réactifs n'est pas critique, on opère cependant de préférence avec un rapport de 1 : 1. La réaction de l'hydrazine de formule III avec la cyclohexanone de formule IV peut
- 20 aussi être effectuée par cyclisation thermique en présence d'un solvant. En général, on conduit cette cyclisation à température élevée, par exemple à une température entre environ 80° et environ 200°C. Les composés de formule II peuvent être isolés du mélange réactionnel de façon en soi connue. Le mélange réactionnel peut cependant être utilisé sans isolement du composé de
- 25 formule II dans l'opération suivante, c'est-à-dire l'aromatisation en un composé de formule I.

Les composés de formule II, dans lesquels R<sub>2</sub> est un groupe carboxyméthyle en position 1, peuvent aussi être obtenus en faisant réagir un composé de formule

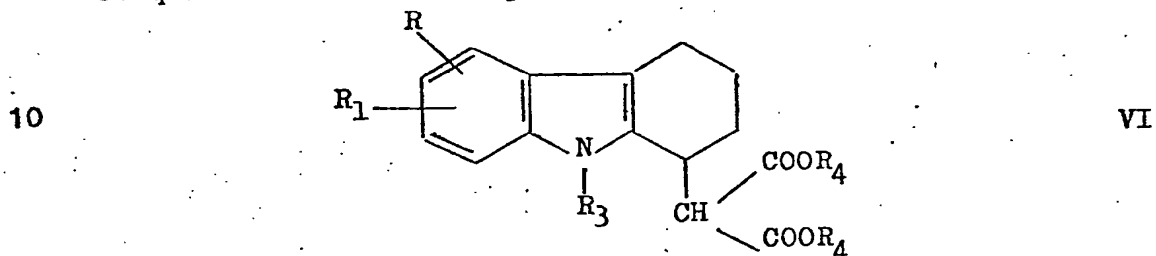
30



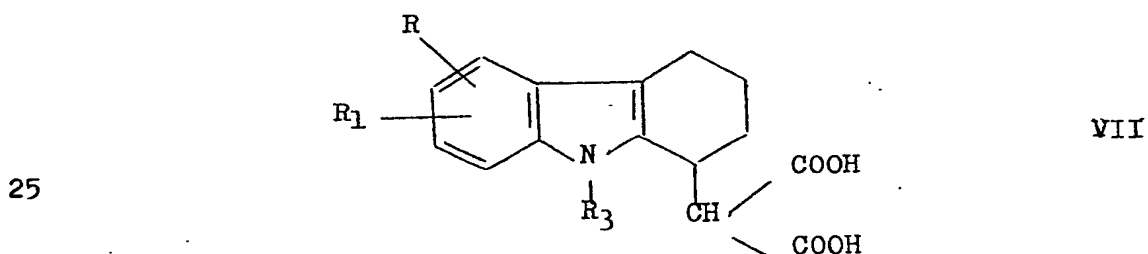
V

35

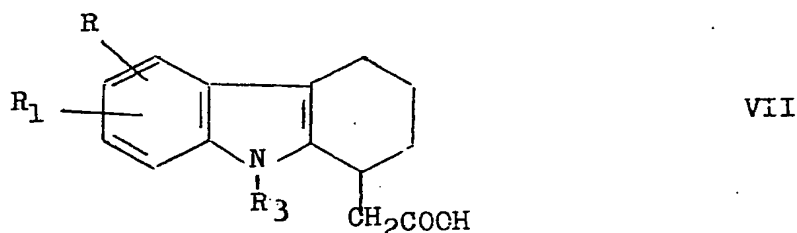
- 5 dans laquelle R, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification précédente, avec un N-halosuccinimide et la pyridine en présence d'un solvant organique inerte par exemple un hydrocarbure comme par exemple le benzène ou analogues et en faisant agir le mélange réactionnel avec un malonate de dialcoyle en présence d'un carbonate de métal alcalin, comme par exemple le carbonate de potassium, ce qui conduit à un composé de formule :



- 15 dans laquelle R, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification précédente. et R<sub>4</sub> représente un groupe alcoyle inférieur.  
On fait alors réagir le composé de formule VI obtenu à la température de reflux du mélange réactionnel, avec un hydroxyde de métal alcalin, par exemple l'hydroxyde de potassium, en présence d'un alcanol, comme par exemple l'éthanol ou
- 20 analogue, ce qui conduit à un dérivé d'acide malonique de formule



- 25 dans laquelle R, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification précédente.  
Le composé de formule VII est alors chauffé sous
- 30 azote dans des conditions douces ou en présence d'un solvant inerte à point d'ébullition élevé, par exemple huile minérale ou analogue, ce qui donne un acide de formule



dans laquelle R, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification précédente.

Des exemples de composés de formule II sont :

- acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétique,  
5 acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle,  
acide 6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-3-acétique,  
acide 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-4-acétique,  
acide 6-chloro- $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
10 acide 6-chloro- $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétate  
d'éthyle,  
acide 9-(4-chlorobenzyl)-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-  
2-acétique,  
acide 6-nitro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
15 acide 6-nitro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétique,  
acide 7-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 7-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-3-acétique,  
acide 7-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 8-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-4-acétate d'éthyle,  
20 acide 8-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 6-fluoro- $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 6-bromo-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 6,7-dichloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-3-acétique,  
acide 5,6-dichloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
25 acide 6-trifluorométhyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 6-méthyl- $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétique,  
acide 6-chloro-7-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 6-chloro-5-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 9-méthyl- $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
30 acide 7,8-dichloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-3-acétique,  
acide 1,2,3,4-tétrahydro-6-sulfamoylcarbazol-4-acétique,  
acide 6-difluorométhylsulfonyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-  
acétique,  
acide 6-carbéthoxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
35 acide 5-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-6-sulfamoylcarbazol-2-acétique,  
acide 6-carbéthoxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétique,  
6-chloro-9-(p-chlorobenzoyl)-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-  
acétate d'éthyle,

- acide 9-benzoyl-6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 6-diméthylsulfamoyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 6-méthylthio- $\alpha$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acé-  
tique,  
5 acide 6-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 6-cyano-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-4-acétique,  
acide 6-carboxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 6-éthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 6,7-méthylènedioxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
10 acide 6-acétyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétique,  
acide 6-iodo-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
acide 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
diméthylamino-éthyle,  
acide 6,9-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-3-acétique,  
15 chlorhydrate de 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate de  
diméthylamino-éthyle,  
6-chloro-N,N-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétamide,  
6-méthyl- $\alpha$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-4-acétate d'éthyle,  
acide 6-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique et analo-  
20 gues.

Des exemples de composés de formule III sont :

- p-chlorophénylhydrazine,  
m-chlorophénylhydrazine,  
o-chlorophénylhydrazine,  
25 p-fluorophénylhydrazine,  
p-bromophénylhydrazine,  
3,4-dichlorophénylhydrazine,  
p-trifluorométhylphénylhydrazine,  
4-chloro-1-méthylphénylhydrazine,  
30 2,3-dichlorophénylhydrazine,  
p-méthylphénylhydrazine,  
m-méthylphénylhydrazine,  
p-méthylphénylhydrazine,  
35 N<sup>1</sup>-(4-chlorobenzyl)-p-chlorophénylhydrazine  
p-nitrophénylhydrazine,  
1-méthyl-1-phénylhydrazine,  
p-sulfamidophénylhydrazine,

p-(difluorométhylsulfonyl)-phénylhydrazine,  
 p-carbéthoxyphénylhydrazine,  
 4-aminosulfonyl-3-chlorophénylhydrazine et analogues.

5 Les composés de formule III sont connus ou peuvent être préparés de façon en soi connue à partir de composés connus.

Des exemples de composé de formule IV sont :

acide  $\alpha$ -méthyl-1-oxo-cyclohexane-acétique,  
 acide  $\alpha$ -méthyl-2-oxo-cyclohexane-acétique,  
 acide  $\alpha$ -méthyl-3-oxo-cyclohexane-acétique,  
 10 acide  $\alpha$ -méthyl-4-oxo-cyclohexane-acétique,  
 acide 1-oxo-cyclohexane-acétique,  
 acide 2-oxo-cyclohexane-acétique,  
 acide 3-oxo-cyclohexane-acétique,  
 acide 4-oxo-cyclohexane-acétique,  
 15  $\alpha$ -méthyl-1-oxo-cyclohexane acétate d'éthyle,  
 $\alpha$ -méthyl-1-oxo-cyclohexane acétate de méthyle,  
 1-oxo-cyclohexane acétate d'éthyle,  
 1-oxo-cyclohexane-acétate de méthyle et analogues.

20 Les composés de formule IV sont connus ou peuvent être préparés de façon en soi connue à partir de composés connus.

Les composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement utilisables ont une activité anti-inflammatoire, analgésique et anti-rhumatismale et peuvent ainsi être utilisés comme agents anti-inflammatoires, analgésiques et anti-rhumatismaux,  
 25 d'autant plus que les composés de formule I ont une activité ulcérogène très faible. Ces activités pharmacologiques précieuses peuvent être évaluées en employant des méthodes standard.

Ainsi, par exemple, l'acide 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique a une activité anti-inflammatoire chez la  
 30 souris, avec une  $DE_{30}$  de 0,17 mg p.o. pour une dose de 0,03 mg p.o., avec une  $DL_{50}$  de 400 mg p.o.. Le même composé montre également chez la souris une activité anti-pyrétique avec une  $DE_{50}$  de 15 mg p.o. Les composés de formule I, leurs énantiomères et leurs sels, comme précédemment décrits, possèdent donc une acti-  
 35 vité quantitativement égale à celle de la phénylbutazone et de l'indométhazine qui sont bien connues pour leur emploi et leurs propriétés thérapeutiques.

Les composés de formule I, leurs énantiomères et leurs sels pharmaceutiquement utilisables peuvent être employés comme médicaments, par exemple sous forme de préparations pharmaceutiques qui les contiennent en mélange avec un support pharmaceutique organique ou minéral convenant à l'administration par

5 voie entérale ou parentérale, comme par exemple, l'eau, la gélatine, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le talc, les huiles végétales, les polyalcoylène-glycols, la vaseline etc. Les préparations pharmaceutiques peuvent

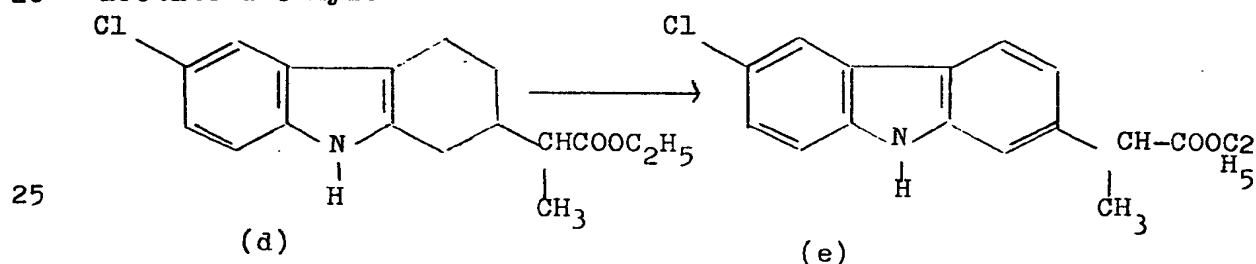
10 se présenter sous forme solide, par exemple sous la forme de comprimés, dragées, suppositoires, capsules, sous forme semi-solide, par exemple sous la forme de pommades, ou sous forme liquide, par exemple en solutions, suspensions, ou émulsions. Eventuellement elles sont stérilisées et/ou contiennent des agents

15 de conservation ou de stabilisation ou des émulsionnants, des sels pour modifier la pression osmotique ou des tampons. Elles peuvent aussi contenir d'autres principes actifs.

#### Exemple 1

Préparation du 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-

20 acétate d'éthyle



Un mélange de 34,9 g de 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle (mélange de diastéréomères)

30 350 ml de xylène et 56,0 g de p-chloranil est chauffé à l'abri de l'air, sous atmosphère d'azote et sous agitation. Après 6 heures d'agitation à la température de reflux on maintient le mélange réactionnel pendant la nuit à la température ambiante. Le

35 liquide est décanté à travers un filtre, le résidu est trituré avec 100 ml de benzène, le liquide est décanté à travers un filtre et on opère ainsi trois fois. On ajoute aux filtrats réunis 300 ml d'éther, on extrait la solution trois fois avec des por-

tions de 100 ml d'hydroxyde de sodium 2 N, lave à l'eau jusqu'à neutralité par extraction et sèche sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration de l'agent desséchant et évaporation du solvant on obtient un résidu de 35,5 g. Après cristallisation dans 50 ml de méthanol on obtient 14,8 g de 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 106 - 107,5°C (43,2 %).

De façon analogue on obtient les composés suivants:

- en employant le 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-chloro-carbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 176 - 178°C (méthanol),
- en employant le 7-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 7-chloro-carbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 200 - 202°C (méthanol),
- en employant le 8-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 8-chloro-carbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 110 - 113°C (méthanol),
- en employant le 6-acétamido-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-acétamido-carbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 208 - 210°C (éthanol),
- en employant le 6-méthyl-9-benzyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-méthyl-9-benzyl-carbazol-1-acétate d'éthyle fondant à 130 - 131°C (méthanol),
- en employant le 6-chloro-9-éthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-chloro-9-éthyl-carbazol-1-acétate d'éthyle,
- en employant le 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-propionate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-chloro-carbazol-2-propionate d'éthyle fondant à 149 - 150,5°C (méthanol),
- en employant le 6-chloro- $\alpha, \alpha$ -diméthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-chloro- $\alpha, \alpha$ -diméthylcarbazol-2-acétate d'éthyle,
- en employant le 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-chloro-carbazol-1-acétate d'éthyle fondant à 152,5 - 154°C (méthanol),
- en employant le 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-4-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-chlorocarbazol-4-acétate d'éthyle fondant à 154 - 155°C (méthanol),

- en employant le 6-trifluorométhyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-trifluorométhylcarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 130 - 131°C (tétrachlorure de carbone),
- 5 - en employant le 7,8-dichloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 7,8-dichlorocarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 154 - 155°C (méthanol),
- en employant le 5,6-dichloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 5,6-dichlorocarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 139 - 140°C (méthanol),
- 10 - en employant le 6-méthylthio-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-méthylthiocarbazol-2-acétate d'éthyle,
- en employant le 6-carbéthoxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-carbéthoxycarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 141 - 143°C (méthanol),
- 15 - en employant le 6-fluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-fluorocarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 178 - 179°C (méthanol),
- 20 - en employant l' $\alpha$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient l' $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 104 - 105°C (hexane),
- en employant l' $\beta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-3-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient l' $\beta$ -méthylcarbazol-3-acétate d'éthyle fondant à 97,5 - 99°C (méthanol),
- 25 - en employant le 6-N,N-diméthylsulfamoyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-N,N-diméthylsulfamoylcarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 146 - 147°C (méthanol).
- 30 - en employant le 6-cyano-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-cyanocarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 157 - 158°C (méthanol),
- en employant le 6,7-dichloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6,7-dichlorocarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 186-187,5°C (méthanol),
- 35 - en employant le 6-nitro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (d) on obtient le 6-nitrocarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 164 - 165°C (méthanol).



Les esters de formule d) peuvent être obtenus  
comme suit :

A. Préparation de l' $\alpha$ -méthyl-3-oxocyclohexane-  
malonate de diéthyle.

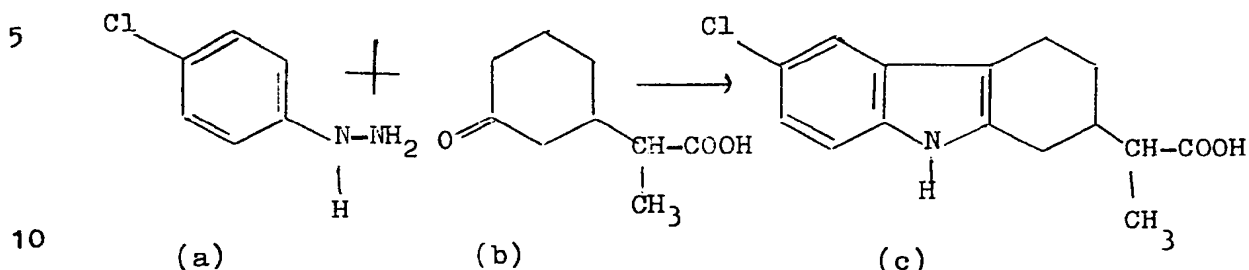
5 2,2 g de sodium sont dissous sous azote dans 300ml  
d'éthanol. En agitant la solution on y ajoute 182 g de méthyl-  
malonate de diéthyle. Après agitation d'une heure, on ajoute en  
une heure 92 g de 2-cyclohexen-1-one dans 118 ml d'éthanol. On  
agite pendant 5 heures et acidifie la solution par addition d'acide  
10 chlorhydrique concentré et on chasse l'excès d'éthanol sous pres-  
sion réduite. Le résidu est dissous dans 1200 ml d'éther et on  
lave trois fois avec des portions de 200 ml d'eau. La solution  
éthérée est séchée par agitation avec du sulfate de sodium anhy-  
dre. Après séparation du sulfate de sodium on élimine l'éther  
15 et obtient 308,7 g d'une huile. Par distillation de ce résidu, on  
obtient 204,4 g (78,7 %) d' $\alpha$ -méthyl-3-oxocyclohexanemalonate de  
diéthyle sous forme d'une huile limpide bouillant à 149 - 152°C  
(0,8 mm).  $n_D^{20} = 1,4660$ .

B. Préparation de l'acide  $\alpha$ -méthyl-3-oxocyclohexane-  
acétique.

20 Un mélange de 15,75 g d' $\alpha$ -méthyl-3-oxocyclohexane-  
malonate de diéthyle, 235 ml d'acide chlorhydrique 6 N et 235 ml  
de dioxanne est chauffé à reflux pendant 10 heures sous agita-  
tion. On laisse la solution refroidir à la température ambiante.  
25 Cette solution est alors rendue basique par addition d'une solu-  
tion à 50 % d'hydroxyde de sodium consistant en 75 g d'hydroxyde  
de sodium et 75 ml d'eau. La solution basique est refroidie au  
bain de glace sous agitation et extraite avec 500 ml d'éther.  
La couche éthérée est séparée et la solution aqueuse est acidi-  
30 fiée avec de l'acide chlorhydrique concentré. La solution acide  
est évaporée à sec et le sel qui reste est trituré trois fois  
avec des portions de 350 ml d'éther. La solution est séchée par  
agitation avec du sulfate de sodium anhydre.

L'agent desséchant est séparé par filtration et  
35 l'éther est évaporé à sec, et on obtient 13,6 g d'un résidu  
huileux. Après distillation de ce résidu, on obtient 5,4 g  
(54,9 %) d'acide  $\alpha$ -méthyl-3-oxo-cyclohexaneacétique bouillant à  
164 - 166°C (0,7 mm),  $n_D^{20} = 1,4794$ .

C. Préparation de l'acide 6-chloro- $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique (diastéréomères).



Un mélange de 25 g de chlorhydrate de p-chloro-phénylhydrazine, 150 ml d'une solution d'acide acétique à 80 % (120 ml d'acide acétique et 30 ml d'eau) et 23,8 g d'acide  $\Delta$ -méthyl-3-oxocyclohexaneacétique est agité sous azote à la température ambiante. Après une heure et demie la solution obtenue est chauffée à la température de reflux. Au bout de 10 minutes à cette température, il se forme un précipité lourd. Après une demi-heure de reflux le mélange est refroidi sous agitation à la température ambiante. Le mélange est versé dans deux litres d'eau agitée. On agite pendant 20 minutes et filtre. Le gâteau de filtre est lavé à l'eau et séché sous pression réduite (95°C sur hydroxyde de sodium, pompe à eau), et on obtient 36,3 g (93 %) d'acide 6-chloro- $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique fondant à 193 - 202°C (mélange des diastéréomères).

De façon analogue, on peut obtenir les composés suivants :

- en employant l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique fondant à 184 - 186°C (benzène),
- en employant la m-chlorophénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 7-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique fondant à 189 - 192°C (acétate d'éthyle),
- en employant l'o-chlorophénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 9-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,

- en employant la p-bromophénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-bromo-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique fondant à 191 - 201°C (acétate d'éthyle),
- 5 - en employant la p-méthylphénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique fondant à 184 - 186°C (acétate d'éthyle),
- en employant la p-méthoxyphénylhydrazine au lieu de (a) et 10 l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique fondant à 187 - 188°C (acétate d'éthyle),
- en employant l'acide cyclohexanone-4-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-3-acétique 15 fondant à 186 - 188°C (acétate d'éthyle),
- en employant la m-chlorophénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-4-carboxylique au lieu de (b) on obtient l'acide 7-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-3-acétique fondant à 186 - 188°C (hexane/acétate d'éthyle),
- 20 - en employant la 1-méthyl-1-p-chlorophénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-chloro-9-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique fondant à 202 - 204°C (acétate d'éthyle),
- en employant la 1-méthyl-1-p-chlorophénylhydrazine au lieu de 25 (a) et l'acide 6-chloro-9,9-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique (diastéréomères) fondant à 197 - 203°C (acétate d'éthyle),
- en employant la 1-benzyl-1-p-méthylphénylhydrazine au lieu de (a) et le cyclohexanone-1-acétate d'éthyle au lieu de (b) on 30 obtient le 6-méthyl-9-benzyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétate d'éthyle,
- en employant la 1-méthyl-1-p-chlorophénylhydrazine au lieu de (a) et le cyclohexanone-1-acétate d'éthyle au lieu de (b) on obtient le 6-chloro-9-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1- 35 acétate d'éthyle,
- en employant la p-diméthylsulfamoylphénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 1,2,3,4-tétrahydro-6-diméthylsulfamoylcarbazol-2-acétique fondant à 159 - 161°C (acétate d'éthyle),

- en employant la p-cyanophénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-cyano-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,
- 5 - en employant la 3,4-dichlorophénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6,7-dichloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique fondant à 192 - 193°C (acétate d'éthyle),
- en employant la p-nitrophénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-nitro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique fondant à 233 - 234°C (méthanol),
- 10 - en employant la phénylhydrazine au lieu de (a) on obtient l'acide  $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,
- en employant la phénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide  $\Delta$ -méthyl-4-oxocyclohexane-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide  $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-3-acétique,
- 15 - en employant l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-4-acétique fondant à 162,5 - 163,5°C (benzène),
- 20 - en employant la p-trifluorométhylphénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-trifluorométhyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique fondant à 186 - 187°C (éthanol/eau).
- en employant la 2,3-dichlorophénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 7,8-dichloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique fondant à 167 - 169°C (benzène),
- 25 - en employant la 3,4-dichlorophénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 5,6-dichloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique fondant à 194 - 196°C (acétonitrile),
- 30 - en employant la p-méthylthiophénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 1,2,3,4-tétrahydro-6-méthylthiocarbazol-2-acétique fondant à 204 - 205°C (acétate d'éthyle),
- 35 - en employant la p-carboxyphénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-carboxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique, fondant à

- 306 - 307°C (éthanol),  
- en employant la p-fluorophénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-2-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-fluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique fondant à 189 - 190°C (acétate d'éthyle),  
5 - en employant l'acide  $\alpha, \alpha$ -diméthyl-3-oxocyclohexane-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-chloro- $\alpha, \alpha$ -diméthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique fondant à 242 - 243°C (acétate d'éthyle),  
10 - en employant la p-acétamidophénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-3-acétique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-acétamido-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique,  
- en employant la 1-éthyl-1-p-chlorophénylhydrazine au lieu de (a) et l'acide cyclohexanone-2-acétique au lieu de (b) on obtient  
15 l'acide 6-chloro-9-éthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétique,  
- en employant l'acide cyclohexanone-3-propionique au lieu de (b) on obtient l'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-propionique fondant à 211 - 212°C (acétate d'éthyle),  
- en employant l'acide cyclohexanone-2-acétique au lieu de (b)  
20 on obtient l'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétique fondant à 141 - 142,5°C.  
D. Variante pour l'obtention de l'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétique.  
a) préparation du 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-malonate de diéthyle.  
25 18,8 g de N-bromosuccinimide fraîchement recristallisé sont additionnés en 30 minutes sous agitation d'une solution de 18,8 g de 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol, 20 g de pyridine et 320 ml de benzène sec. Le mélange réactionnel est agité  
30 d'abord pendant 2,5 heures à la température ambiante, puis pendant 45 minutes à 60°C. Après refroidissement à la température ambiante le mélange est évaporé à sec sous pression réduite. Au résidu, on ajoute sous agitation 42,5 g de malonate de diéthyle dans 265 ml d'éthanol anhydre. Le mélange est refroidi sous agitation au bain  
35 de glace à 5°C. On ajoute au mélange en 30 minutes 21,5 g de carbonate de potassium anhydre. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à la température ambiante et acidifié par addition d'acide acétique. Le mélange est évaporé à sec sous pression réduite et le résidu est partagé entre l'éther et l'eau. La couche

organique est séparée, lavée quatre fois par extraction à l'eau et séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après filtration de l'agent desséchant et évaporation de l'éther, le résidu cristallise lentement. Le liquide est décanté et les cristaux restant  
5 sont séchés, on obtient ainsi 8 g de 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-malonate de diéthyle fondant à 142 - 144°C.

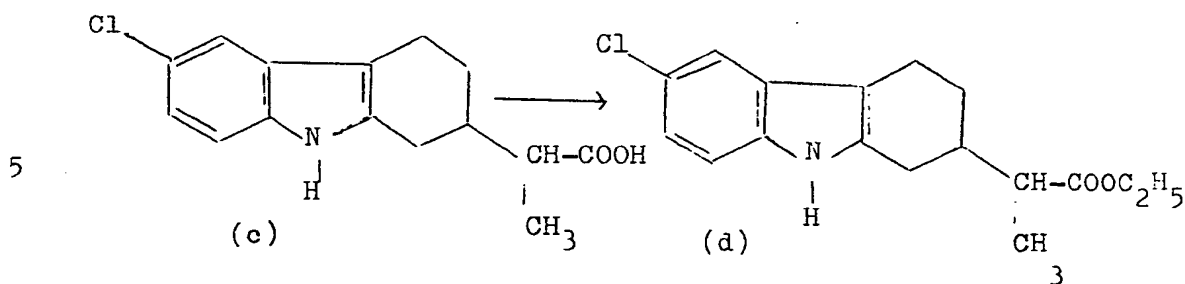
b) Préparation de l'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-malonique.

Une solution de 5 g de 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-malonate de diéthyle, 8 g d'hydroxyde de potassium, 38 ml d'éthanol et 2 ml d'eau est chauffée à reflux en atmosphère d'azote sous agitation. Après deux heures à cette température, le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite, le résidu est dissous dans 1,5 l d'eau chaude et on filtre. On ajoute  
15 de l'acide chlorhydrique au filtrat refroidi jusqu'à précipitation complète. Le mélange est alors extrait à l'éther, l'extrait étheré est lavé par extraction à l'eau et séché sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration de l'agent desséchant et évaporation de la solution étheré, on obtient 4,7 g de substance. Une  
20 petite quantité de cette substance est recristallisée dans le benzène et on obtient l'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-malonique fondant à 159 - 160°C (déc.).

c) Préparation de l'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétique.

4,3 g d'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-malonique sont chauffés en 20 minutes sous azote sec et sous agitation à 195° puis maintenus pendant une demi-heure à cette température jusqu'à ce que la décarboxylation soit terminée. Il se forme du dioxyde de carbone déjà au-dessus de 160°C. Après  
30 refroidissement du mélange réactionnel on recristallise dans le benzène, 1,8 g d'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétique fondant à 141 - 142,5°C.

E. Préparation du 6-chloro- $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle (diastéréomères).



36 g d'acide 6-chloro- $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-  
 10 carbazol-2-acétique (diastéréomères) sont dissous dans 1500 ml  
 d'éthanol et la solution trouble obtenue est filtrée. On ajoute  
 au filtrat 10 g d'acide chlorhydrique. La solution est chauffée à  
 reflux pendant 12 heures sous azote, refroidie et maintenue pen-  
 15 dant 48 heures à la température ambiante. Après addition de 100 ml  
 de benzène, le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression  
 réduite. Le résidu est dissous dans 1 litre d'éthanol. On ajoute  
 11 g d'acide chlorhydrique et chauffe la solution à reflux. Après  
 12 heures de reflux on ajoute 200 ml de benzène. Le mélange réac-  
 20 tionnel est alors évaporé à sec. Le résidu est dissous dans 800 ml  
 d'éther et extrait avec 200 ml d'une solution froide d'hydroxyde  
 de sodium 2 N. La solution étherée est lavée par extraction à l'eau  
 et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après séparation de  
 l'agent desséchant par filtration et évaporation de l'éther, on  
 obtient 35,9 g (91,2 %) de 6-chloro- $\Delta$ -méthyl-1,2, 3,4-tétrahydro-  
 25 carbazol-2-acétate d'éthyle.

De façon analogue on peut préparer les composés  
 suivants :

- en employant l'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-  
 acétique au lieu de (c) on obtient le 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-  
 30 carbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 125 - 126°C (éthanol),
- en employant l'acide 1,2,3,4-tétrahydro-6-diméthylsulfamoyl-  
 carbazol-2-acétique au lieu de (c) on obtient le 1,2,3,4-tétrahydro-  
 6-diméthylsulfamoylcarbazol-2-acétate d'éthyle,
- en employant l'acide 6-cyano-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-  
 35 acétique au lieu de (c) on obtient l'acide 6-cyano-1,2,3,4-tétra-  
 hydrocarbazol-2-acétique fondant à 159 - 160°C (benzène),

- en employant l'acide 6,7-dichloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique au lieu de (c) on obtient le 6,7-dichloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle,
- en employant l'acide 6-nitro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique au lieu de (c) on obtient le 6-nitro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle,
- 5 - en employant l' $\alpha$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique au lieu de (c) on obtient l' $\alpha$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle,
- 10 - en employant l'acide 1,2,3,4-tétrahydro-6-méthylthiocarbazol-2-acétique au lieu de (c) on obtient le 1,2,3,4-tétrahydro-6-méthylthiocarbazol-2-acétate d'éthyle,
- en employant l'acide 6-carboxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique au lieu de (c) on obtient le 6-carboxy-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle,
- 15 - en employant l'acide 6-fluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique au lieu de (c) on obtient le 6-fluoro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle,
- en employant l'acide 6-chloro- $\alpha$ , $\alpha$ -diméthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique au lieu de (c) on obtient le 6-chloro- $\alpha$ , $\alpha$ -diméthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle,
- 20 - en employant l'acide 6-acétamido-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique au lieu de (c) on obtient le 6-acétamido-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 169 - 171°C (acétate d'éthyle),
- 25 - en employant l'acide  $\alpha$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-3-acétique au lieu de (c) on obtient l' $\alpha$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-3-acétate d'éthyle,
- en employant l'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-4-acétique au lieu de (c) on obtient le 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-4-acétate d'éthyle,
- 30 - en employant l'acide 6-trifluorométhyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique au lieu de (c) on obtient le 6-trifluorométhyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle,
- 35 - en employant l'acide 7,8-dichloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique au lieu de (c) on obtient le 7,8-dichloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle,
- en employant l'acide 5,6-dichloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétique au lieu de (c) on obtient le 5,6-dichloro-1,2,3,4-



- tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle,  
- en employant l'acide 6-chloro-9-éthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétique au lieu de (c) on obtient le 6-chloro-9-éthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétate d'éthyle,  
5 - en employant l'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-propionique au lieu de (c) on obtient le 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-propionate d'éthyle,  
- en employant l'acide 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétique au lieu de (c) on obtient le 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétate d'éthyle.  
10

#### Exemple 2

Préparation de l'acide 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétique (racémate).

- Un mélange de 11 g de 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate d'éthyle, 100 ml d'éthanol et 100 ml d'une solution 3 N d'hydroxyde de sodium est chauffé en atmosphère d'azote sous agitation. Après 2 heures de reflux, le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite, on y ajoute 300 ml d'eau et 200 g de glace et on acidifie faiblement le mélange par addition  
15 d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange d'acide est extrait trois fois avec des portions de 200 ml d'éther, les extraits réunis sont lavés trois fois avec des portions de 100 ml d'eau et séchés sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration de l'agent desséchant et évaporation du solvant on obtient 9,8 g  
20 (98,2 %) d'une substance. Après recristallisation dans le chloroforme, on obtient 6,2 g (62,0 %) d'acide 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétique fondant à 197 - 198°C. Des liqueurs mères on obtient 1,6 g de substance fondant à 195 - 199°C.  
25

- De façon analogue, on peut obtenir les produits  
30 suivants :  
- en employant le 6-chloro-carbazol-acétate d'éthyle au lieu de (e) on obtient l'acide 6-chloro-carbazol-2-acétique fondant à 255 - 257°C (acétate d'éthyle),  
- en employant le 7-chloro-carbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de  
35 (e) on obtient l'acide 7-chloro-carbazol-2-acétique fondant à 252 - 254°C (méthanol),  
- en employant le 8-chloro-carbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (e) on obtient l'acide 8-chloro-carbazol-2-acétique fondant à

- 210 - 211°C (chloroforme),  
- en employant le 6-bromo-carbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de  
(e) on obtient l'acide 6-bromo-carbazol-2-acétique fondant à  
249 - 250°C (méthanol),
- 5 - en employant le 6-méthyl-carbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de  
(e) on obtient l'acide 6-méthyl-carbazol-2-acétique fondant à  
272 - 274°C (déc.) (acétate d'éthyle),  
- en employant le 6-méthoxy-carbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de  
(e) on obtient l'acide 6-méthoxy-carbazol-2-acétique fondant à
- 10 205 - 206°C (déc.) (acétate d'éthyle),  
- en employant le 6-méthyl-9-benzyl-carbazol-1-acétate d'éthyle au  
lieu de (e) on obtient l'acide 6-méthyl-9-benzyl-carbazol-1-  
acétique fondant à 182 - 185°C (méthanol),  
- en employant le 6-chloro-9-méthyl-carbazol-1-acétate d'éthyle
- 15 au lieu de (e) on obtient l'acide 6-chloro-9-méthyl-carbazol-1-  
acétique fondant à 223 - 225°C (acétate d'éthyle),  
- en employant le 6-chloro-9-méthyl-carbazol-2-acétate d'éthyle  
au lieu de (e) on obtient l'acide 6-chloro-9-méthyl-carbazol-2-  
acétique fondant à 235 - 236°C (acétate d'éthyle),
- 20 - en employant le 6-chloro- $\Delta$ ,9-diméthyl-carbazol-2-acétate d'éthyle  
racémique, on obtient l'acide 6-chloro- $\Delta$ ,9-diméthyl-carbazol-2-  
acétique racémique fondant à 176 - 178°C (benzène),  
- en employant le 6-chloro-carbazol-3-acétate d'éthyle au lieu de  
(e) on obtient l'acide 6-chloro-carbazol-3-acétique fondant à
- 25 246 - 247°C (acétate d'éthyle),  
- en employant le 7-chloro-carbazol-3-acétate d'éthyle au lieu de  
(e) on obtient l'acide 7-chloro-carbazol-3-acétique fondant à  
236 - 237° (acétate d'éthyle),  
- en employant le 6-acétamidocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu
- 30 de (e) on obtient l'acide 6-acétamidocarbazol-2-acétique fondant  
à 300°C (éthanol),  
- en employant le 6-méthyl-9-benzylcarbazol-1-acétate d'éthyle  
au lieu de (e) on obtient l'acide 6-méthyl-9-benzylcarbazol-1-  
acétique fondant à 182 - 185°C (méthanol),
- 35 - en employant le 6-chloro-9-éthylcarbazol-1-acétate d'éthyle au  
lieu de (e) on obtient l'acide 6-chloro-9-éthylcarbazol-1-acétique  
fondant à 192 - 193°C (méthanol),

- en employant le 6-chlorocarbazol-2-propionate d'éthyle au lieu de (e) on obtient l'acide 6-chlorocarbazol-2-propionique fondant à 230 - 231°C (méthanol),
- 5 - en employant le 6-chloro- $\alpha, \gamma$ -diméthylcarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (e) on obtient l'acide 6-chloro- $\alpha, \gamma$ -diméthylcarbazol-2-acétique fondant à 221 - 222,5°C (acétate d'éthyle/hexane),
- en employant le 6-chlorocarbazol-1-acétate d'éthyle au lieu de (e) on obtient l'acide 6-chlorocarbazol-1-acétique fondant à 10 155 - 157°C (déc.). Le sel de pipérazine de cette substance a un point de fusion de 118 - 120°C (acétone/éther),
- en employant le 6-chlorocarbazol-4-acétate d'éthyle au lieu de (e) on obtient l'acide 6-chlorocarbazol-4-acétique fondant à 175 - 176°C (déc.) (benzène),
- 15 - en employant le 6-méthylthiocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (e) on obtient l'acide 6-méthylthiocarbazol-2-acétique fondant à 202 - 204°C (acétate d'éthyle),
- en employant le 6-carboxycarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (e) on obtient l'acide 6-carboxycarbazol-2-acétique fondant à 20 301 - 302°C (acétone),
- en employant le 6-chloro-9-carboxyméthyl- $\gamma$ -méthylcarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (e) on obtient l'acide 6-chloro-9-carboxyméthyl- $\gamma$ -méthylcarbazol-2-acétique fondant à 248 - 250°C (déc.) (acétone),
- 25 - en employant l' $\gamma$ -méthylcarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (e) on obtient l'acide  $\gamma$ -méthylcarbazol-2-acétique fondant à 246 - 247°C (déc.) (chloroforme),
- en employant l' $\gamma$ -méthylcarbazol-3-acétate d'éthyle au lieu de (e) on obtient l'acide  $\gamma$ -méthylcarbazol-3-acétique fondant à 213 - 216°C (déc.) (acétate d'éthyle),
- 30 - en employant le 6-nitrocarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (e) on obtient l'acide 6-nitrocarbazol-2-acétique fondant à 262 - 264°C (méthanol),
- en employant le 6-chloro-9-éthoxycarbonyl- $\gamma$ -méthylcarbazol-2-acétate d'éthyle au lieu de (e) on obtient l'acide 6-chloro-9-carboxy- $\gamma$ -méthylcarbazol-2-acétique fondant à 248 - 250°C (acétone).
- 35

Exemple 3

Préparation de l'acide (-) 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique.

- Une solution de 3,0 g de (+) $\alpha$ -méthylbenzylamine ( $[\alpha]_D^{20} + 39^\circ$ ) dans 40 ml d'acétone est ajoutée lentement à une solution de 18,0 g d'acide 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique racémique dans 360 ml d'acétone. Le mélange est maintenu pendant 3 jours à la température ambiante, filtré et le gâteau de filtre est lavé avec une petite quantité d'acétone froide et après séchage on obtient 10,6 g du sel de (+) $\alpha$ -méthylbenzylamine de l'acide (-) 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique  $[\alpha]_D^{22} + 9,9^\circ$ . Les filtrats et eaux de lavage réunis sont évaporés à sec et l'acide libre formé est gardé pour une séparation ultérieure. Après recristallisation du sel dans 200 ml d'acétone on obtient 6,0 g de substance  $[\alpha]_D^{22} + 11,1^\circ$ . Après deux autres recristallisations du sel on obtient 1,85 g de substance  $[\alpha]_D^{22} + 13,2^\circ$ . Après une nouvelle recristallisation du sel dans l'acétone, on n'observe plus aucune augmentation de la rotation spécifique. 1,85 g du sel sont dissous dans 50 ml de méthanol chaud. On sépare un insoluble par filtration et verse la solution sous agitation dans un mélange de glace et d'acide chlorhydrique. Après filtration et séchage on obtient 1,2 g d'acide. Après cristallisation dans le chloroforme on obtient 1,0 g d'acide (-) 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique fondant à 198 - 201°C,  $[\alpha]_D^{22} - 53,0^\circ$  (c 1,4 méthanol).

Exemple 4

Préparation de l'acide (+) 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique.

- Une solution de 4,3 g de (-) $\alpha$ -méthylbenzylamine dans 20 ml d'acétone est ajoutée à une solution de 9,7 g d'acide 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique partiellement séparé, obtenu par filtration après une séparation préalable du racémate. Le mélange est gardé pendant 24 heures à la température ambiante et filtré et le gâteau sur filtre est lavé à l'acétone froide, ce qui, après séchage, donne 7,3 g de substance. Après deux recristallisations dans l'acétone on obtient 1,9 g du sel de (-) $\alpha$ -méthylbenzylamine de l'acide (+) 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique,  $[\alpha]_D^{22} - 13,6^\circ$ . Après une nouvelle recristallisation

- dans l'acétone, on n'observe plus d'augmentation de la rotation spécifique. Le sel est dissous dans 50 ml d'acétone chaude, la solution est filtrée et versée dans 500 ml d'acide chlorhydrique dilué. Après filtration et séchage on obtient 1,4 g de substance.
- 5 Après cristallisation dans le chloroforme on obtient 0,9 g d'acide (+) 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique fondant à 198 - 201°C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> + 53,2° (c 1,33 méthanol).

#### Exemple 5

- Préparation du 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate de t-butyle.
- 10

- Une solution de 2 g d'acide 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique (préparé selon le procédé de l'exemple 2) dans 10 ml de tétrahydrofuranne est ajoutée goutte à goutte sous agitation à une solution de 1,4 g de 1,1-carbonyldiimidazol dans 10 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange est chauffé au reflux sous agitation, maintenu pendant une heure à cette température (il se forme du dioxyde de carbone), puis refroidi à 25°C. En 5 minutes, on ajoute une solution de 0,5 g de t-butoxyde de sodium, 5 g de t-butanol et 10 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange est alors
- 15
- 20 chauffé pendant 4 heures à la température de reflux ; refroidi à la température ambiante et évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est partagé entre l'éther et une solution 2 N de carbonate de potassium. La couche étherée est séparée, lavée à l'eau par extraction et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après
- 25 filtration de l'agent desséchant et évaporation de l'éther on obtient 1,7 g de 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate de t-butyle fondant à 152 - 154°C.

#### Exemple 6

- Préparation de l'acide 9-acétyl-6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétique.
- 30

- Une solution de 4 g de 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate de tert.-butyle (préparé comme dans l'exemple 5); 70 ml de chloroforme, 3 ml d'anhydride acétique et une goutte d'acide sulfurique concentré est chauffée au reflux pendant 3
- 35 heures sous agitation. Le mélange est évaporé à sec sous pression réduite et le résidu est partagé entre le chloroforme et une solution froide diluée de bicarbonate de potassium. La couche chloroformique est séparée, lavée à l'eau par extraction et

séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration de l'agent desséchant et évaporation de la solution étherée on obtient 1,9 g d'ester acétylé. Sans purification le produit brut est maintenu pendant 30 minutes sous atmosphère d'azote et sous agitation, à une température entre 210 et 220°C. Après refroidissement à la température ambiante, le mélange est partagé entre l'éther et une solution froide diluée de bicarbonate de potassium. La couche aqueuse est séparée et l'éther est extrait encore une fois avec une solution froide diluée de bicarbonate de potassium. On ajoute de la glace aux extraits bicarbonatés et la solution est légèrement acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 6 N froid. L'acide qui se forme est séparé par filtration, lavé à l'eau froide et séché, ce qui donne 0,7 g de substance. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle on obtient 0,5 g d'acide 9-acétyl-6-chloro- $\Delta$ -méthyl-carbazol-2-acétique fondant à 180 - 182°C.

#### Exemple 7

Préparation du 6-acétamidocarbazol-2-acétate d'éthyle.

Un mélange de 1,8 g de 6-acétamido-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-acétate d'éthyle (préparé selon l'exemple 1E), 0,3 g de palladium sur charbon actif à 10 % et 30 ml de xylène sec est maintenu pendant 48 heures sous atmosphère d'azote sous agitation à la température de reflux. Le mélange est refroidi à 70°C, dilué à l'éthanol chaud et filtré. Le gâteau du filtre est lavé plusieurs fois à l'éthanol chaud et les filtrats et lavages réunissent évaporés sous pression réduite, ce qui donne 1,6 g de substance. Après cristallisation dans l'éthanol on obtient 0,8 g de 6-acétamidocarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 208 - 210°C.

#### Exemple 8

Préparation du chlorhydrate du 6-aminocarbazol-2-acétate d'éthyle.

Une solution de 6-acétamidocarbazol-2-acétate d'éthyle (préparé selon l'exemple 7) et 40 ml d'une solution alcoolique 1 N d'acide chlorhydrique est maintenue pendant 6 heures à la température du reflux sous atmosphère d'azote et sous agitation. La solution est évaporée à sec sous pression réduite et le résidu est cristallisé d'une solution dans l'acé-

tate d'éthyle et l'éthanol ; on obtient 0,5 g de chlorhydrate du 6-aminocarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 231 - 232°C (déc.).

Exemple 9

Préparation du 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate de méthyle racémique.

Un mélange de 1 g d'acide 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétique (préparé selon l'exemple 1), 100 ml de méthanol et 3 gouttes d'acide sulfurique concentré est agité et maintenu pendant 24 heures à la température ambiante. La solution est évaporée à sec sous pression réduite et le résidu est partagé entre l'éther et une solution diluée de carbonate de sodium. La couche étherée est séparée et lavée à l'eau par extraction et séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après filtration de l'agent desséchant et évaporation de l'éther on obtient 1,2 g d'ester. Par recristallisation dans l'hexane, on obtient 0,7 g de 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate de méthyle fondant à 111 - 112°C.

Exemple 10

Préparation du 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate de 2-diméthylamino-éthyle,

Une solution de 3 g d'acide 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétique dans 10 ml de diméthylformamide est ajoutée sous agitation à un mélange de 0,48 g d'une dispersion à 54,5 % d'hydruure de sodium (dans l'huile minérale) dans 30 ml de diméthylformamide. Le mélange est maintenu pendant une heure à la température ambiante et une solution de chlorure de diméthylaminoéthyle fraîchement préparé dans 10 ml de diméthylformamide est ajoutée goutte à goutte en 10 minutes. Le mélange réactionnel est alors maintenu pendant 4 heures à 70°C environ sous agitation. Le mélange chaud est versé dans 300 g de glace et extrait à l'éther après fusion de la glace. Ensuite la solution étherée est extraite d'abord avec une solution diluée de carbonate de potassium, puis avec de l'eau et la solution étherée lavée est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration de l'agent desséchant et évaporation de l'éther sous pression réduite on obtient 2,7 g de substance. Après cristallisation du résidu d'une solution dans l'éther et l'hexane on obtient 2,1 g de 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate de 2-diméthylamino-éthyle fondant à 89 - 90°C.

Exemple 11

Préparation du 6-chloro-9-éthoxycarbonylméthyl- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate d'éthyle.

- Une solution de 1,5 g de 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate d'éthyle (préparé selon l'exemple 1) dans 10 ml de diméthylformamide est ajoutée lentement sous agitation à un mélange de 0,25 g d'une dispersion à 54,5 % dans l'huile minérale d'hydrure de sodium dans 10 ml de diméthylformamide. Le mélange est ensuite agité pendant 30 minutes sous azote et on y ajoute une solution de 1 g de chloroacétate d'éthyle dans 5 ml de diméthylformamide en 10 minutes, goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu pendant 7 heures sous agitation à 60° environ, puis versé dans 300 ml d'eau glacée. Le mélange est extrait à l'éther, l'extrait étheré est lavé par extraction à l'eau et séché sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration de l'agent desséchant et évaporation de l'éther on obtient 1,6 g de substance. Le résidu est trituré avec un mélange d'hexane et éther et filtré, ce qui donne 1,0 g de substance fondant à 80 - 87°C. Après recristallisation dans le méthanol on obtient 0,7 g de 6-chloro-9-éthoxycarbonyl-méthyl- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 87 - 88°C.

Exemple 12

Préparation du 9-acétyl-6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate de méthyle.

- Une solution de 2,0 g de 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate de méthyle, 20 ml de chloroforme, 1 ml d'anhydride acétique et une goutte d'acide sulfurique concentré est maintenue pendant 3 heures à la température du reflux sous agitation. Le mélange est alors refroidi, évaporé à sec sous pression réduite, le résidu est partagé entre l'éther et une solution froide diluée de bicarbonate de sodium, la couche étherée est séparée, lavée par extraction à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration de l'agent desséchant et évaporation de l'éther on obtient 1,9 g de substance. Après cristallisation dans une solution d'éther et d'hexane on obtient 1,1 g de 9-acétyl-6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate de méthyle fondant à 86 - 87°C.



Exemple 13

Préparation du chlorhydrate de 6-diméthylamino-carbazol-2-acétate d'éthyle.

Un mélange de 1,5 g de 6-aminocarbazol-2-acétate d'éthyle (préparé selon l'exemple 8), une demi-cuillerée à café de nickel Raney, 100 ml de méthanol et 1,3 g de formaldéhyde aqueux à 30 % est agité pendant 4 heures à la température ambiante sous 3,8 atmosphères d'hydrogène. Le catalyseur est séparé par filtration, le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite, le résidu est partagé entre le chloroforme et une solution diluée de bicarbonate de sodium, la couche chloroformique est séparée, lavée par extraction à l'eau et séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après filtration de l'agent desséchant, on ajoute au mélange du gaz chlorhydrique sec. Le sel est filtré, lavé à l'éther et après séchage on obtient 0,8 g de substance. Après cristallisation dans un mélange de méthanol et acétate d'éthyle on obtient 0,3 g de chlorhydrate du 6-diméthylaminocarbazol-2-acétate d'éthyle fondant à 129 - 131°C.

Exemple 14

Préparation de l'acide 6-hydroxycarbazol-2-acétique.

Un mélange de 1 g de 6-méthoxycarbazol-2-acétate d'éthyle, 5 ml d'acide acétique et 5 ml d'acide bromhydrique aqueux à 40 % est maintenu au reflux pendant 5 heures et la solution chaude est versée dans 800 ml d'eau. Le mélange est agité pendant 20 minutes, puis filtré, lavé à l'eau et séché, ce qui donne 0,6 g d'un solide brun. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 0,3 g d'acide 6-hydroxycarbazol-2-acétique fondant à 280 - 282°C.

Exemple 15

Préparation du 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétate d'éthyle racémique.

Un mélange de 10 g d'acide 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique et 400 ml d'éthanol contenant 2 g d'acide chlorhydrique est chauffé pendant 12 heures à la température du reflux sous agitation et en atmosphère d'azote et maintenu pendant une nuit à la température ambiante. Après addition de 50 ml de benzène, le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite, le résidu est dissous dans 200 ml d'éthanol et, après

addition de 2 g d'acide chlorhydrique, la solution est maintenue pendant encore 5 heures à la température de reflux. Après refroidissement vers 50°C environ et addition de 50 ml de benzène, la solution est évaporée à sec, le résidu est dissous dans 400 ml d'éther et la solution étherée est extraite d'abord avec 100 ml d'une solution 0,01 M de carbonate de potassium, puis deux fois avec des portions de 100 ml d'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, l'agent desséchant est séparé par filtration et l'éther est évaporé, ce qui donne 10,6 g (96 %) de substance. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 8,1 g (74 %) de 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétate d'éthyle racémique fondant à 106 - 107°C.

#### Exemple 16

Préparation du 2-(6-chloro-2-carbazolyl)propanol

A un mélange de 30 ml d'éther et 0,5 g d'hydrure de lithium-aluminium on ajoute en 20 minutes sous agitation une solution de 1 g de 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétate d'éthyle dans 80 ml d'éther, goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu sous agitation pendant 10 heures à la température du reflux. Le mélange réactionnel est alors refroidi au bain de glace et on ajoute goutte à goutte 30 ml d'eau froide de façon que la température ne dépasse jamais + 10°C. On maintient alors le mélange pendant 1,5 heure à la température ambiante sous agitation, filtre et lave le gâteau de filtre deux fois avec des portions de 25 ml d'éther. Les filtrats et lavages réunis sont séchés sur sulfate de magnésium anhydre. Après séparation par filtration de l'agent desséchant et évaporation de l'éther, on obtient 0,8 g (93,3 %) d'un résidu. Après recristallisation du produit dans le benzène on obtient 0,7 g (81,5 %) de 2-(6-chloro-2-carbazolyl) propanol fondant à 170 - 171,5°C.

#### Exemple 17

En opérant selon le procédé de l'exemple 15, on transforme l'acide (-) 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétique en le 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate d'éthyle optiquement actif correspondant. En opérant comme dans l'exemple 16, le 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétate d'éthyle optiquement actif en le (+) 2-(6-chloro-2-carbazolyl)propanol fondant à 186 - 187,5 °C (benzène),  $[\alpha]_D^{22} = +20,6$  (c 1,81 méthanol).

Exemple 18

En opérant selon le procédé de l'exemple 15, on transforme l'acide (+) 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétique en le 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate d'éthyle optiquement  
 5 actif correspondant. En opérant selon le procédé de l'exemple 16 le 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2-acétate d'éthyle optiquement actif en le (-) 2-(6-chloro-2-carbazolyl)-propanol fondant à 186 - 186,5°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 20,6$  (c 1,6 méthanol).

Exemple 19

10 On prépare de façon usuelle des suppositoires ayant la composition suivante :

par suppositoire de 1,3 g

	Acide 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol- acétique	0,025 g
15	Wecobee M (*)	1,230 g
	Cire Carnauba	0,045 g
	(*) E.F. Drew Company, 522 Cinquième Avenue, New-York, N.Y.	

Exemple 20

20 On prépare de façon usuelle des comprimés ayant la composition suivante :

par comprimé

	Acide 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol-2- acétique	25,00 mg
	Lactose	64,50 mg
25	Amidon de maïs	10,00 mg
	Stéarate de magnésium	0,50 mg

Exemple 21

On prépare de façon usuelle des capsules ayant la composition suivante :

par capsule

30	Acide 6-chloro- $\alpha$ -méthylcarbazol- 2-acétique	50 mg
	Lactose	125 mg
	Amidon de maïs	30 mg
35	Talc	5 mg
	poids total	210 mg

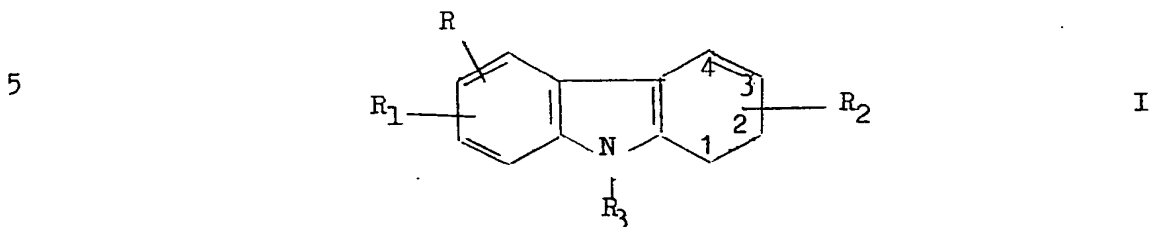
Exemple 22

## Forme d'application parentérale

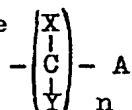
Chaque ampoule de 1 cm <sup>3</sup> contient :		<u>par cm<sup>3</sup></u>
5	Acide 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol- 2-acétique	10,2 mg (excès 2 %)
	méthylparaben	1,8 mg
	propylparaben	0,2 mg
	hydroxyde de sodium q.s. pour pH	9,0
10	Eau pour injection q.s pour	1 cm <sup>3</sup>

REVENDICATIONS

1 - Procédé de préparation de carbazols de formule générale :



- 10 dans laquelle R est de l'hydrogène, un halogène ou un groupe hydroxy, cyano, alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, acyle, benzyloxy, alcoyl(inférieur)thio, trifluorométhyle, carboxy, carbo-alcoxy inférieur, nitro, amino, mono- ou dialcoyl(inférieur)amino, sulfamoyle, dialcoyl(inférieur)
- 15 sulfamoyle ou difluorométhylsulfonyle, R<sub>1</sub> est un halogène ou un groupe hydroxy, cyano, alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, acyle, acylamido, benzyloxy, alcoyl (inférieur)thio, trifluorométhyle, carboxy, carbo-alcoxy inférieur, nitro, amino, mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino, sulfamoyle, dialcoyl(inférieur)sulfamoyle ou difluorométhylsulfonyle,
- 20 ou bien R forme avec un R<sub>1</sub> voisin un groupe alcoylènedioxy, R<sub>2</sub> est un groupe

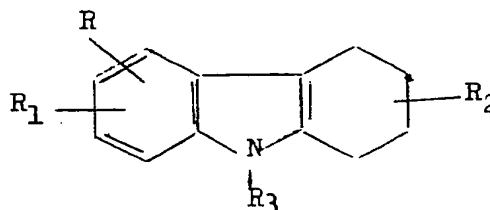


- 25 dans lequel A est un groupe cyano, hydroxy, alcoxy inférieur, amino-alcoxy inférieur, mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur ou un groupe



- 30 dans lequel B est un groupe hydroxy, carboxy, alcoxy inférieur, amino, hydroxyamino, mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino, amino-alcoxy inférieur, ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur, Y et X sont de l'hydrogène ou un alcoyle inférieur, n est un nombre entier de 1 à 7 et R<sub>3</sub> est de l'hydrogène, ou un groupe alcoyle inférieur, acyle, halo-acyle, carboxy-alcoyle
- 35 alcoxy(inférieur) carbonyl-alcoyle inférieur, aralcoyle ou halo-aralcoyle, ou bien, dans le cas où R, X et R<sub>3</sub> sont de l'hydrogène, Y un alcoyle inférieur et B un hydroxy ou un alcoxy inférieur, R<sub>1</sub> est un groupe carboxy et/ou dans le cas où B est un hydroxy ou un carboxy, des sels de ces carbazols avec des bases, et,

dans le cas où R ou R<sub>1</sub> est un groupe amino ou mono- ou di-alcoyl (inférieur) amino et/ou B ou A est un groupe aminoalcoxy inférieur ou mono- ou dialcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur, des sels d'addition d'acides de ces carbazols, caractérisé en ce qu' on fait réagir un composé de formule



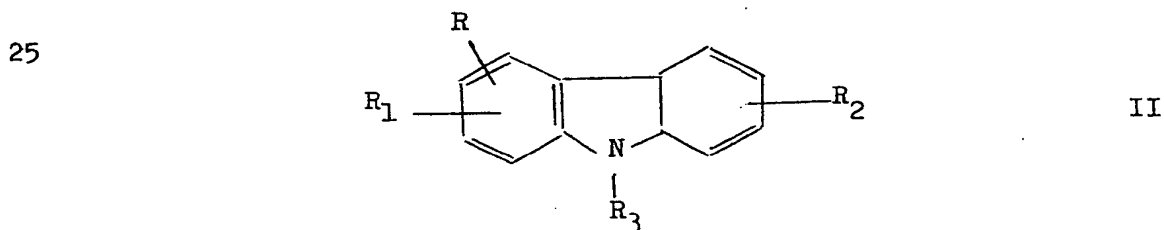
II

10

- dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification précédente, avec un agent d'aromatisation,
- 15 - en ce que, pour obtenir un ester de formule I dans laquelle R ou R<sub>1</sub> est un groupe carboalcoxy inférieur ou B un groupe alcoxy inférieur, on estérifie un acide obtenu de formule I dans laquelle R ou R<sub>1</sub> est un carboxy ou B un hydroxy,
  - en ce que, pour obtenir un acide de formule I dans laquelle
  - 20 R ou R<sub>1</sub> est un carboxy, R<sub>3</sub> est un carboxy-alcoyle inférieur, ou B est un hydroxy, on hydrolyse un ester obtenu de formule I, dans laquelle R ou R<sub>1</sub> est un groupe carbo-alcoxy inférieur, R<sub>3</sub> un groupe alcoxy(inférieur)carbonyl-alcoyle inférieur ou B un alcoxy inférieur,
  - 25 - en ce que, si on le désire, dans un composé de formule I obtenu, dans lequel R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène, on transforme cet atome en un groupe acyle ou alcoxy(inférieur)carbonyl-alcoyle inférieur,
  - en ce que, pour obtenir un composé de formule I dans laquelle
  - 30 R<sub>1</sub> est un groupe amino, on fait réagir avec un acide minéral un composé de formule I obtenu dans lequel R<sub>1</sub> est un groupe acylamido,
  - en ce que, pour obtenir un composé de formule I dans laquelle R ou R<sub>1</sub> est un groupe di-alcoyl(inférieur)amino, on alcoyle un
  - 35 composé de formule I obtenu dans lequel R ou R<sub>1</sub> est un groupe amino,
  - en ce que, pour obtenir un composé de formule I dans laquelle R, R<sub>1</sub> ou A est un hydroxy, on hydrolyse un éther de formule I obtenu dans lequel R, R<sub>1</sub> ou A est un alcoxy inférieur,

- en ce que, si on le désire, dans un composé de formule I obtenu, dans lequel A est un groupe hydroxy, on transforme ce groupe en un groupe alcoxy inférieur, amino-alcoxy inférieur ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur,
- 5 - en ce que, pour obtenir un alcool de formule I, dans laquelle A est un hydroxy, on réduit un ester de formule I obtenu, dans lequel B est un alcoxy inférieur,
- en ce que, si on le désire, dans un acide de formule I obtenu dans lequel B est un hydroxy, ou dans un de sels avec une base,
- 10 on transforme le groupe B en un groupe amino-alcoxy inférieur ou mono- ou di-alcoyl(inférieur) amino-alcoxy inférieur,
- en ce que, pour obtenir un isomère optiquement actif d'un composé de formule I, on sépare un racémate de formule I obtenu en les isomères optiquement actifs et on isole l'isomère désiré,
- 15 - et en ce que, pour obtenir un sel d'un composé de formule I, dans lequel R ou R<sub>1</sub> est un carboxy et/ou B est un hydroxy ou un carboxy ou dans lequel R ou R<sub>1</sub> est un groupe amino ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino et/ou B ou A est un groupe amino-alcoxy(inférieur) ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy
- 20 inférieur, on fait réagir un tel composé de formule I avec une base ou un acide,

2 - Procédé selon la revendication 1, pour préparer des carbazols de formule

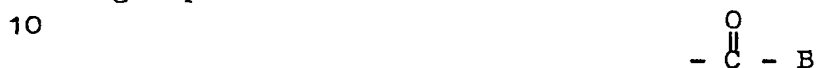


- 30 dans laquelle R est de l'hydrogène, un halogène ou un groupe hydroxy, cyano, alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, acyle, benzyloxy, alcoyl(inférieur)thio, trifluorométhyle, carboxy, carbo-alcoxy inférieur, nitro, amino,
- 35 mono- ou dialcoyl(inférieur)amino, sulfamoyle, dialcoyl(inférieur) sulfamoyle ou difluorométhylsulfonyl, R<sub>1</sub> est un halogène ou un groupe hydroxy, cyano, alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, acyle, benzyloxy, alcoyl(inférieur)thio,

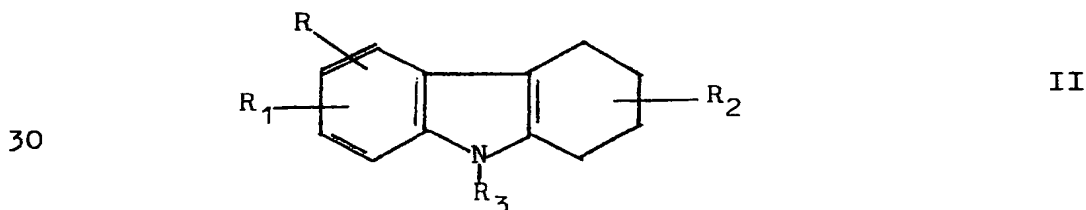
trifluorométhyle, carboxy, carbo-alcoxy inférieur, nitro, amino, mono- ou di-alcoyl (inférieur) amino, sulfamoyl, dialcoyl (inférieur) sulfamoyle ou difluorométhylsulfonyle, ou bien R forme avec un  $R_1$  voisin un groupe alcoylènedioxy,  $R_2$  est un groupe



dans lequel A est un groupe cyano, hydroxy, alcoxy inférieur, ou un groupe



dans lequel B est un groupe hydroxy, carboxy, alcoxy inférieur, amino, hydroxyamino, mono- ou di-alcoyl (inférieur) amino, amino-alcoxy inférieur, ou mono- ou di-alcoyl (inférieur) amino-alcoxy inférieur, Y et X sont de l'hydrogène ou un alcoyle inférieur,  $n$  un nombre entier de 1 à 7 et  $R_3$  est de l'hydrogène, ou un groupe alcoyle inférieur, acyle, haloacyle substitué aralcoyle ou haloaralcoyle, ou bien, dans le cas où R, X et  $R_3$  sont de l'hydrogène, Y un alcoyle inférieur et B un hydroxy ou un alcoxy inférieur,  $R_1$  est de l'hydrogène, dans le cas où R ou  $R_1$  est un groupe carboxy et/ou dans le cas où B est un hydroxy ou un carboxy, les sels de ces carbazols avec des bases, et, dans le cas où R ou  $R_1$  est un groupe amino ou mono- ou di-alcoyl (inférieur) amino et/ou B ou A est un groupe aminoalcoxy inférieur ou mono- ou di-alcoyl (inférieur) amino-alcoxy inférieur, les sels d'addition d'acides de ces carbazols, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule générale



dans laquelle R,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification précédente, avec un agent d'aromatisation,

- en ce que pour obtenir un acide de formule I dans laquelle R ou  $R_1$  est un groupe carboxy ou B est un hydroxy, on hydrolyse un ester de formule I obtenu, dans lequel R ou  $R_1$  est un groupe carbo-alcoxy inférieur ou B est un alcoxy inférieur,



- en ce que pour obtenir un alcool de formule I, dans laquelle A est un hydroxy, on hydrolyse un éther de formule I obtenu dans lequel A est un alcoxy inférieur,
- en ce que, si on le désire, dans un acide de formule I obtenu
- 5 dans lequel B est un hydroxy ou dans un sel d'un tel acide avec une base, on transforme le groupe B en un groupe amino-alcoxy inférieur ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur,
- en ce que, si on le désire, on sépare un racémate de formule I obtenu en les isomères optiquement actifs et qu'on isole l'iso-
- 10 mère désiré,
- en ce que pour obtenir un sel d'un composé de formule I dans lequel R ou R<sub>1</sub> est un carboxy et/ou B est un groupe hydroxy ou carboxy ou dans lequel R ou R<sub>1</sub> est un groupe amino ou mono- ou di-
- 15 alcoyl(inférieur)amino et/ou B est un groupe amino-alcoxy(inférieur) ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur, on fait réagir un tel composé de formule I avec une base ou un acide.

3 - Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, pour préparer un composé de formule I dans laquelle A est un

20 groupe cyano, hydroxy, alcoxy inférieur ou le groupe  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ - \text{C} - \text{B} \end{array}$

dans lequel B a la signification donnée dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule II dans laquelle A a la signification précédente.

25

4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, pour préparer un composé de formule I dans laquelle n est égal à 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule II, dans laquelle n est égal à 1 ou 2.

30

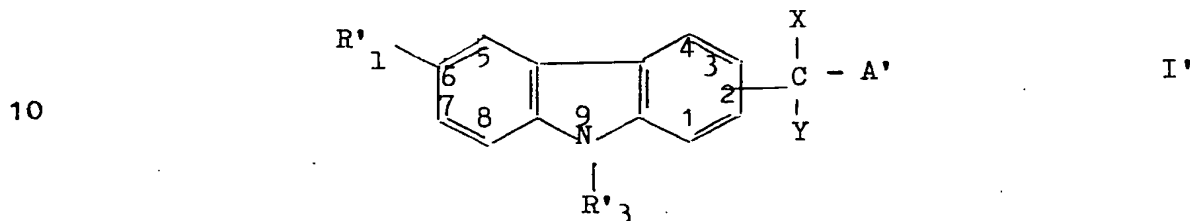
5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 pour préparer un composé de formule I dans lequel A ou B est un hydroxy, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule II dans laquelle A ou B est un hydroxy.

6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5

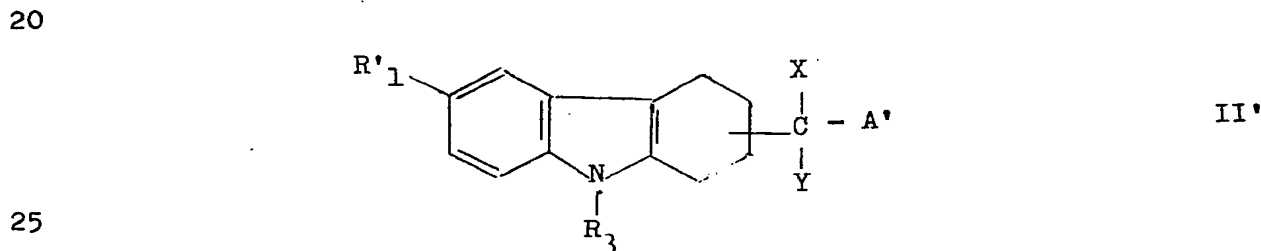
35 pour préparer un composé de formule I dans laquelle R est de l'hydrogène, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule II dans laquelle R est de l'hydrogène.

7 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, pour préparer un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  est un halogène, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule II dans laquelle  $R_1$  est un halogène,

8 - Procédé selon l'une des revendications 1, 2 et 4 à 7 pour préparer un composé de formule



15 dans laquelle  $A'$  est un groupe carboxy ou hydroxyméthyl,  $R'_1$  est un halogène ou un groupe alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur,  $R'_3$  est de l'hydrogène ou un alcoyle inférieur, et les sels de composés de formule I' dans laquelle  $A'$  est un carboxy, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule :



dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_3$  et  $A'$  ont la signification précédente.

9 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 8 pour préparer l'acide 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique racémique, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ le 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle.

10 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 8 pour préparer l'acide (+) 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ le 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle.

11 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 8 pour préparer l'acide (-) 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ le 6-

chloro- $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle.

12 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 8 pour préparer l'acide 6-chloro-carbazol-2-acétique, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ le 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle.

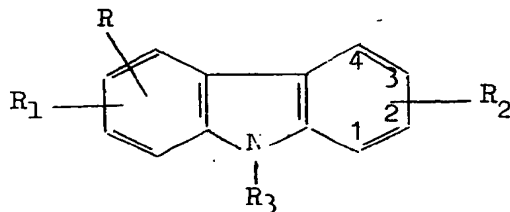
13 - Procédé selon l'une des revendications 1, 2 et 4 à 8, pour préparer le 2-(6-chloro-2-carbazolyl)-propanol, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ le 6-chloro- $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle.

14 - Procédé selon l'une des revendications 1, 2, et 4 à 8, pour préparer le (+) 2-(6-chloro-2-carbazolyl)-propanol, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ le 6-chloro- $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle.

15 - Procédé selon l'une des revendications 1, 2, et 4 à 8, pour préparer le (-) 2-(6-chloro-2-carbazolyl)-propanol caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ le 6-chloro- $\Delta$ -méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-2-acétate d'éthyle.

16 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 8 pour préparer l'acide 6-chloro-9-méthyl-carbazol-1-acétique, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ le 6-chloro-9-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrocarbazol-1-acétique.

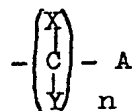
17 - Procédé pour l'obtention de préparations ayant des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et anti-rhumatismales, caractérisé en ce qu'on mélange un composé de formule



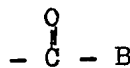
I

dans laquelle R est de l'hydrogène, un halogène ou un groupe hydroxy, cyano, alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, acyle, benzyloxy, alcoyl(inférieur)thio, trifluorométhyle, carboxy, carbo-alcoxy inférieur, nitro, amino, mono- ou dialcoyl(inférieur)amino, sulfamoyle, dialcoyl(inférieur)sulfamoyle ou difluorométhylsulfonyl, R<sub>1</sub> est un halogène ou un

groupe hydroxy, cyano, alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, acyle acylamido, benzyloxy, alcoyl (inférieur)thio, trifluorométhyle, carboxy, carbo-alcoxy inférieur, nitro, amino, mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino, sulfamoyle, dialcoyl(inférieur)sulfamoyle ou difluorométhyl-sulfonyle, ou bien R forme avec un  $R_1$  voisin un groupe alcoylène-dioxy,  $R_2$  est un groupe

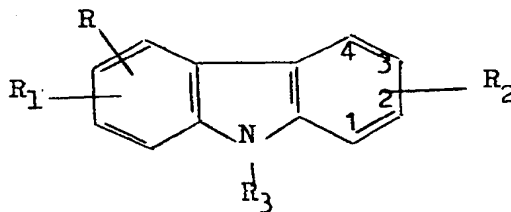


dans lequel A est un groupe cyano, hydroxy, alcoxy inférieur, amino-alcoxy inférieur, mono- ou di-alcoyl(inférieur) amino-alcoxy inférieur ou un groupe



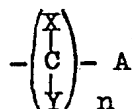
dans lequel B est un groupe hydroxy, carboxy, alcoxy inférieur, amino, hydroxyamino, mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino, amino-alcoxy inférieur, ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur, Y et X sont de l'hydrogène ou un alcoyle inférieur,  $n$  est un nombre entier de 1 à 7, et  $R_3$  est de l'hydrogène, ou un groupe alcoyle inférieur, acyle, halo-acyle, carboxy-alcoyle inférieur, alcoxy(inférieur)carbonyl-alcoyle inférieur, aralcoyle ou haloaralcoyle, ou bien, dans le cas où R, X et  $R_3$  sont de l'hydrogène, Y un alcoyle inférieur et B un hydroxy ou un alcoxy inférieur,  $R_1$  est de l'hydrogène, ou un sel pharmaceutiquement utilisable d'un tel composé comme principe actif avec des support et/ou excipients usuels dans de telles préparations, non toxiques, inertes, propres à l'administration thérapeutique.

18 - Préparation pharmaceutique ayant des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et anti-rhumatismales, caractérisée en ce qu'elle contient un composé de formule générale :



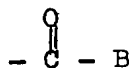
I

- dans laquelle R est de l'hydrogène, un halogène ou un groupe hydroxy, cyano, alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, acyle, benzyloxy, alcoyl(inférieur)thio, trifluorométhyle, carboxy, carbo-alcoxy inférieur, nitro, amino, mono- ou dialcoyl(inférieur)amino, sulfamoyl, dialcoyl(inférieur) sulfamoyl ou difluorométhylsulfonyle, R<sub>1</sub> est un halogène ou un groupe hydroxy, cyano, alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyl inférieur, alcoxy inférieur, acyle, acylamido, benzyloxy, alcoyl (inférieur)thio, trifluorométhyle, carboxy, carbo-alcoxy inférieur, nitro, amino, mono- ou di-alcoyl (inférieur)amino, sulfamoyl, dialcoyl(inférieur)sulfamoyl ou difluorométhylsulfonyle, ou bien R forme avec un R<sub>1</sub> voisin un groupe alcoylène-dioxy, R<sub>2</sub> est un groupe



15

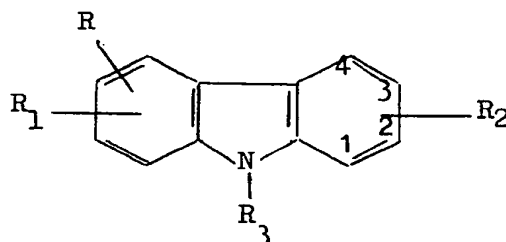
dans lequel A est un groupe cyano, hydroxy, alcoxy inférieur, amino-alcoxy inférieur, mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur ou un groupe



- 20 dans lequel B est un groupe hydroxy, carboxy, alcoxy inférieur, amino, hydroxyamino, mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino, amino-alcoxy inférieur, ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur, Y et X sont de l'hydrogène ou un alcoyle inférieur, n est un nombre entier de 1 à 7 et R<sub>3</sub> est de l'hydrogène, ou un groupe alcoyle inférieur, acyle, halo-acyle, carboxy-alcoyle inférieur, alcoyl(inférieur)carbonyl-alcoyle inférieur, aralcoyle ou haloaralcoyle, ou bien, dans le cas où R, X et R<sub>3</sub> sont de l'hydrogène, Y un alcoyle inférieur et B un hydroxy ou un alcoxy inférieur, R<sub>1</sub> est de l'hydrogène, ou un sel pharmaceutiquement utilisable d'un tel composé, ainsi qu'un support et/ou des excipients pharmaceutiques.

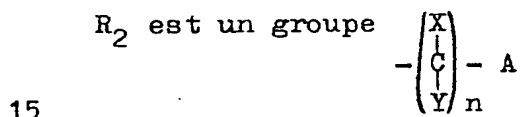
30

19 - Carbazols de formule générale :

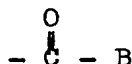


I

dans laquelle R est de l'hydrogène, un halogène ou un groupe hydroxyn cyano, alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur alcoxy inférieur acyle, benzyloxy, alcoyl(inférieur)thio, trifluorométhyle, carboxy, carbo-alcoxy inférieur, nitro, amino, 5 mono- ou dialcoyl(inférieur)amino, sulfamoyle, dialcoyl(inférieur) sulfamoyle ou difluorométhylsulfonyl,  $R_1$  est un halogène ou un groupe hydroxy, cyano, alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, acyle, acylamido, benzyloxy, alcoyl (inférieur)thio, trifluorométhyle, carboxy, carbo-alcoxy infé- 10 rieur, nitro, amino, mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino, sulfamoyle, dialcoyl(inférieur)sulfamoyle ou difluorométhyl-sulfonyl, ou bien R forme avec un  $R_1$  voisin un groupe alcoylènedioxy  $R_2$  est un groupe

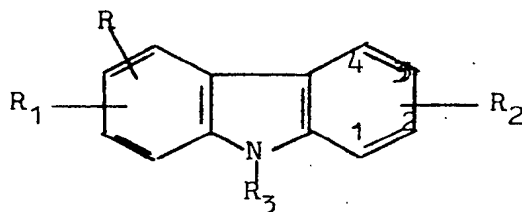


15 dans lequel A est un groupe cyano, hydroxy, alcoxy inférieur, amino-alcoxy inférieur, mono- ou di-alcoyl(inférieur) amino-alcoxy inférieur ou un groupe

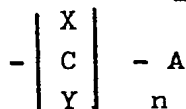


20 dans lequel B est un groupe hydroxy, carboxy, alcoxy inférieur, amino, hydroxyamino, mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino, amino-alcoxy inférieur, ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur, Y et X sont de l'hydrogène ou un alcoyle inférieur,  $n$  est un nombre entier de 1 à 7, et  $R_3$  est de l'hydrogène, ou un groupe alcoyle inférieur, acyle, halo-acyle, 25 carboxy-alcoyle inférieur, alcoxy(inférieur)carbonyl-alcoyle inférieur, aralcoyle ou haloaralcoyle, ou bien, dans le cas où R, X et  $R_3$  sont de l'hydrogène, Y un alcoyle inférieur et B un hydroxy ou un alcoxy inférieur,  $R_1$  est de l'hydrogène, dans le 30 cas où R ou  $R_1$  est un groupe carboxy et/ou dans le cas où B est un hydroxy ou un carboxy, les sels de ces carbazols avec des bases, et, dans le cas où R ou  $R_1$  est un groupe amino ou mono- ou di-alcoyl(inférieur) amino et/ou B ou A est un groupe amino-alcoxy inférieur ou mono- ou di-alcoyl(inférieur) amino-alcoxy 35 inférieur, les sels d'addition d'acides de ces carbazols.

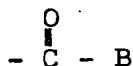
20 - Carbazols selon la revendication 19, de formule



- 5 dans laquelle R est de l'hydrogène, un halogène ou un groupe hydroxy, cyano, alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, acyle, benzyloxy, alcoyl (inférieur)-thio, trifluorométhyle, carboxy, carbo-alcoxy inférieur, nitro, amino, mono- ou di-
- 10 alcoyl (inférieur) amino, sulfamoyle, di-alcoyl (inférieur)-sulfamoyle ou difluorométhylsulfonyle, R<sub>1</sub> est un halogène ou un groupe hydroxy, cyano, alcoyle inférieur, hydroxy-alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, acyle, benzyloxy, alcoyl (inférieur) thio trifluorométhyle, carboxy, carbo-alcoxy inférieur, nitro, amino, mono- ou
- 15 di-alcoyl (inférieur)-amino, sulfamoyle, di-alcoyl (inférieur) sulfamoyle, ou difluorométhylsulfonyle, ou bien R formé avec un R<sub>1</sub> voisin un groupe alcôylène-dioxy, R<sub>2</sub> est un groupe



- 20 dans lequel A est un radical cyano, hydroxy, alcoxy inférieur ou un groupe



- 25 dans lequel B est un groupe hydroxy, carboxy, alcoxy inférieur, amino, hydroxyamino, mono- ou di-alcoyl (inférieur) amino, amino-alcoxy inférieur ou mono- ou di-alcoyl (inférieur) amino-alcoxy inférieur, Y et X sont de l'hydrogène ou un alcoyle inférieur, n est un nombre entier de 1 à 7 et R<sub>3</sub> est de l'hydrogène ou un
- 30 groupe alcoyle inférieur, acyle, halo-acyle, aralcoyle ou halo-aralcoyle ou, dans le cas où R, X et R<sub>3</sub> sont de l'hydrogène, Y un alcoyle inférieur et B un hydroxy ou un alcoxy inférieur, R<sub>1</sub> est de l'hydrogène, dans le cas où R ou R<sub>1</sub> est un carboxy et/ou B un hydroxy ou un carboxy, les sels de ces carbazols avec des bases et,
- 35 dans le cas où R ou R<sub>1</sub> est un groupe amino ou mono- ou di-alcoyl

(inférieur) amino et/ou dans le cas où B est un groupe amino-alcoxy inférieur ou mono- ou di-alcoyl(inférieur)amino-alcoxy inférieur, les sels d'addition de ces carbazols.

21 - Carbazols selon l'une des revendications 19 et 20 de formule I dans laquelle A est un groupe cyano, hydroxy, alcoxy inférieur ou un groupe



dans lequel B a la signification donnée dans la revendication 19.

22 - Carbazols de formule I selon l'une des revendications 19 à 21, dans lesquels n est 1 ou 2.

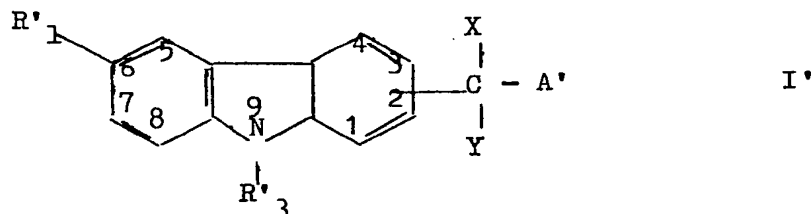
23 - Carbazols de formule I selon l'une des revendications 19 à 22, dans lesquels A ou B est un hydroxy.

24 - Carbazols de formule I, selon l'une des revendications 19 à 23 dans lesquels  $R_1$  est de l'hydrogène.

25 - Carbazols de formule I selon l'une des revendications 19 à 24 dans lesquels  $R_1$  est un halogène.

26 - Carbazols selon l'une des revendications 19, 20 et 22 à 25 de formule

20



25

27 - Carbazol selon l'une des revendications 19 à 26, à savoir l'acide 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique racémique.

28 - Carbazol selon l'une des revendications 19 à 26, à savoir l'acide (+) 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique.

29 - Carbazol selon l'une des revendications 19 à 26, à savoir l'acide (-) 6-chloro- $\alpha$ -méthyl-carbazol-2-acétique.

30

35



30 - Carbazol selon l'une des revendications 19 à 26, à savoir l'acide 6-chloro-carbazol-2-acétique.

31 - Carbazol selon l'une des revendications 19, 20, et 22 à 26, à savoir le 2-(6-chloro-2-carbazolyl)-propanol.

5 32 - Carbazol selon l'une des revendications 19, 20 et 22 à 26, à savoir le (+) 2-(6-chloro-2-carbazolyl)-propanol.

10 33 - Carbazol selon l'une des revendications 19, 20, et 22 à 26, à savoir le (-) 2-(6-chloro-2-carbazolyl)-propanol.

34 - Carbazol selon l'une des revendication 19 à 26, à savoir l'acide 6-chloro-9-méthyl-carbazol-1-acétique.